



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

TESE DE DOUTORADO

**DESENVOLVIMENTO DE METODOLOGIAS EM SÍNTESE ORGÂNICA: USO DO
CATALISADOR Eu-MOF NA SÍNTESE DE CIANOIDRINAS E OBTENÇÃO DE ANÉIS
TETRAIDROPIRÂNICOS UTILIZANDO [BIMIM][PF₆]**

POLIANE KARENINE BATISTA



João Pessoa – PB

Fevereiro/2017



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

TESE DE DOUTORADO

DESENVOLVIMENTO DE METODOLOGIAS EM SÍNTESE ORGÂNICA: USO DO
CATALISADOR Eu-MOF NA SÍNTESE DE CIANOIDRINAS E OBTENÇÃO DE ANÉIS
TETRAIDROPIRÂNICOS UTILIZANDO [BIMIM][PF₆]

Poliane Karenine Batista*

Tese apresentada ao Centro de
Ciências Exatas e da Natureza da
Universidade Federal da Paraíba como
requisito para a obtenção do título de
Doutor em Química, área de
concentração em Química Orgânica.

Orientadora: Juliana Alves Vale

*Bolsista (Capes)

João Pessoa – PB
Fevereiro/2017

B333d Batista, Poliane Karenine.

Desenvolvimento de metodologias em síntese orgânica: uso do catalisador Eu-MOF na síntese de cianoidrinas e obtenção de anéis tetraidropirânicos utilizando [BIMIM] [PF6] / Poliane Karenine Batista .- João Pessoa, 2017.

88 f. : il.-

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Juliana Alves Vale.

Tese (Doutorado) – UFPB/CCEN

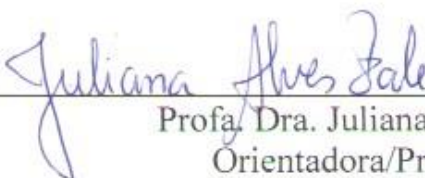
1. Química. 2. Cianosililação de Aldeídos. 3. Lantanídeo.
4. Catálise Heterogênea. 5. Metal-Organic Framework (MOF).
6. Líquidos Iônicos. 7. Tetraidropiranos. 8. Reação Barbier-Prins.
I. Título.

UFPB/BC

CDU – 54(043)

Desenvolvimento de metodologias em síntese orgânica: uso do catalisador Eu-MOF na síntese de cianoidrinas e obtenção de anéis tetraidropirânicos utilizando [BMIM][PF₆].


Tese de Doutorado apresentada pela aluna Poliane Karenine Batista e aprovada pela banca examinadora em 15 de fevereiro de 2017.



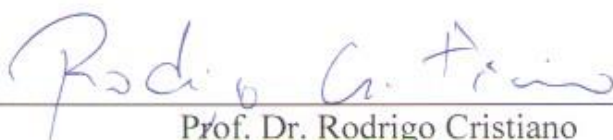
Profa. Dra. Juliana Alves Vale
Orientadora/Presidente



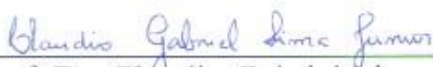
Prof. Dr. Sávio Moita Pinheiro
Examinador



Dr. Fábio Pedrosa Lins Silva
Examinador



Prof. Dr. Rodrigo Cristiano
Examinador



Prof. Dr. Cláudio Gabriel Lima Júnior
Examinador

Dedico este trabalho aos meus pais Manuel Arsênio Batista e Josefa Lúcia Miranda Batista e ao meu irmão Tales Arsênio Batista, pelo amor, dedicação e ensinamentos valiosos. A Luiz Carlos Rodrigues Chaves pelo apoio, compreensão e amor em todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

À Deus por me fazer superar as barreiras da vida.

À todos os meus familiares e amigos por estarem sempre ao lado.

À professora Dr^a. Juliana Alves Vale pela orientação, pelo o investimento de tempo, pela compreensão que teve diante de minhas limitações e dedicação demonstrada durante a realização desse trabalho.

Aos professores Claudio Gabriel Lima Junior, Fábio Pedrosa Lins Silva, Rodrigo Cristiano e Sávio Moita Pinheiro, por aceitarem fazer parte da banca avaliadora deste trabalho e por contribuírem com suas discussões.

Aos professores Dr. Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos e Dr. Ercules Epaminondas de Sousa Teotonio pelos ensinamentos que contribuíram para a minha formação.

À família LASOB (Laboratório de Síntese Orgânica e Biocatálise) que contribuiu para a realização deste trabalho e para o meu aprendizado profissional e pessoal.

Aos colegas, André Leonardo, Augusto Dantas, Breno Fernandes, Christian Carlos, Clarissa Gomes, Claudionor Soares, Cristiano Tenório, Danilo Jorge, Dariston Kleber, Didier Braz, Edvaldo Alves, Elaine Vasconcelos, Genilson dos Santos, Geórgia Batista, Gilvan Pozzobon, Gleidistony Carvalho, Iran Ferreira, Isabelle Nogueira, Israel Ferreira, Jacqueline Bueno, Jannine Cardoso, João Batista, João Marcos, José Ferreira, José Maurício, Kátia Rafaela, Katherine, Kercya Vieira, Liliane Rodrigues, Luan Crispim, Luiz Fernando, Marília Gabriela, Nathália Kellyne, Pablo Ramon, Rafaella Camilla, Samara Cíntia, Thamires dos Santos, Yen Galdino, Yolanda Cavalcante, pelos momentos compartilhados e pelas conversas que me ajudaram na concretização desse trabalho.

À Universidade Federal da Paraíba, ao PPGQ (Programa de Pós-Graduação em Química) e seu corpo docente pela oportunidade de realização desse trabalho.

À Secretaria de Pós-Graduação do Departamento de Química da UFPB pela paciência e disponibilidade no atendimento.

À Capes, pela concessão da bolsa de estudo.

À todos que, direta ou indiretamente, colaboraram para que o presente trabalho se tornasse realidade.

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar.

Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota”.

(Madre Teresa de Calcutá)

RESUMO

Atualmente vários trabalhos têm sido desenvolvidos no intuito de possibilitar rotas alternativas para a síntese de diversos compostos orgânicos. Esses novos protocolos visam geralmente a obtenção de condições reacionais mais brandas e eco-amigáveis, melhores rendimentos e/ou tempos reacionais, estudos mecanísticos entre outros. Este trabalho consiste no estudo de rotas de síntese de cianoidrinas e tetraidropiranos, utilizando catalisadores de lantanídeos e líquidos iônicos, respectivamente. As cianoidrinas são substâncias que podem ser transformadas em intermediários orgânicos importantes. São geralmente obtidas através da reação de cianossililação de aldeídos, que é sinteticamente viável apenas na presença de um ácido de Lewis. Nesse trabalho, a MOF $[\text{Eu}_2(\text{MELL})(\text{H}_2\text{O})_6]$ foi utilizada como catalisador heterogêneo na reação de cianossililação de aldeídos. Os ensaios catalíticos foram otimizados utilizando a MOF ativada termicamente em acetonitrila. Diversos aldeídos estruturalmente diferentes forneceram suas respectivas cianoidrinas variando de 1 a 6 horas e com rendimentos de 62 a 100%. A MOF foi reciclada na reação de adição de TMSCN à 2-furfuraldeído sem perda de atividade durante cinco ciclos. Anéis tetraidropirânicos (THP) são comuns em vários produtos naturais, portanto várias estratégias estão sendo desenvolvidas para sintetizá-los. Nesse trabalho descrevemos também o estudo para a obtenção de tetraidropiranos 2,4,6-trissubstituídos meso em uma única etapa promovida pelo líquido iônico (LI) $[\text{BMIM}][\text{PF}_6]$ entre o brometo de alila e aldeídos, através da reação Barbier-Prins. Os testes foram realizados sob diferentes condições e foi otimizado utilizando-se o benzaldeído e brometo de alila na proporção 1:4. A utilização LI $[\text{BMIM}][\text{PF}_6]$ forneceu produtos THPs de vários aldeídos com bons rendimentos variando-se de 40% a 75% em 8 horas de reação. Adicionalmente o LI $[\text{BMIM}][\text{PF}_6]$ foi recuperado e reutilizado na preparação do 4-bromo-2,6-difenil-tetraidro-2H-pirano em até 5 vezes sem perda significativa dos rendimentos desse produto. Foi investigado a influência isolada do ânion PF_6^- na reação entre o benzaldeído e o brometo de alila nas condições reacionais de Barbier, assim como a influência do sal SnBr_2 na reação de ciclização de Prins entre o álcool homoalílico e o benzaldeído. Os resultados mostram evidências que o PF_6^- atua acelerando a reação de Barbier e o excesso de SnBr_2 atua como ácido de Lewis na reação de ciclização de Prins. Posteriormente foi investigado a utilização do KI na reação entre o benzaldeído e o brometo de alila, e verificou-se que dependendo da proporção utilizada entre o KI e o SnBr_2 pode ocorrer a formação preferencial do álcool homoalílico ou do composto THP.

Palavras-Chave: Cianosililação de Aldeídos, Catálise Heterogênea, Lantanídeo, Metal-Organic Framework (MOF), Líquidos Iônicos, Tetraidropiranos, Reação Barbier-Prins

ABSTRACT

Currently several works have been developed in order to provide alternative routes for the synthesis of several organic compounds. These new protocols are generally aimed at obtaining softer and more eco-friendly reactive conditions, better yields and / or reactional times, and mechanistic studies, among others. This work consists of the study of synthesis routes of cyanohydrins and tetrahydropyrans, using lanthanide catalysts and ionic liquids, respectively. As cyanohydrins are products that can be transformed into important organic intermediates. They are obtained by the cyanosilylation of aldehydes reaction, which is synthetically viable only in the presence of a Lewis acid. In this work, the MOF $[\text{Eu}_2 (\text{MELL})(\text{H}_2\text{O})_6]$ was used as a heterogeneous catalyst in the cyanosilylation of aldehydes reaction. The catalytic assays were optimized using a thermally activated MOF in acetonitrile. Different aldehydes several structurally provided their respective cyanohydrins ranging from 1 to 6 hours and yields of 62 to 100%. The MOF was recycled in the addition reaction of TMS-CN to 2-furfuraldehyde without loss of activity for five cycles. Tetrahydropyran rings (THP) are common in many natural products, so various strategies are being developed to synthesize them. In this work we also describe the study to obtain 2,4,6-trisubstituted tetrahydropyrans in a single step promoted by the ionic liquid (IL) $[\text{BMIM}][\text{PF}_6]$ between the allyl bromide and aldehydes, through the Barbier-Prins reaction. The tests were performed under different conditions and optimized using 1: 4 benzaldehyde and allyl bromide. The use of IL $[\text{BMIM}][\text{PF}_6]$ provided THPs of various aldehydes in good yields ranging from 40% to 75% in 8 hours of reaction. In addition, IL $[\text{BMIM}][\text{PF}_6]$ was recovered and reused in the preparation of 4-bromo-2,6-diphenyl-tetrahydro-2H-pyran by up to 5 times without significant loss of yield of that product. The influence of the PF_6^- anion on the reaction between benzaldehyde and allyl bromide under the Barbier reaction conditions was investigated, as well as the influence of SnBr_2 salt on the Prins cyclization reaction between homoallylic alcohol and benzaldehyde. The results show evidence that PF_6^- acts by accelerating the Barbier reaction and the excess of SnBr_2 acts as Lewis acid in the Prins cyclization reaction. Subsequently, the use of KI in the reaction between benzaldehyde and allyl bromide was investigated, and it was found that depending on the ratio used between KI and SnBr_2 , the preferential formation of homoallyl alcohol or THP compound could occur.

Keywords: Aldehyde Cyanosylation, Heterogeneous Catalysis, Lanthanide, Metal-Organic Framework (MOF), Ionic Liquids, Tetrahydropyrans, Barbier-Prins Reaction

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura da MOF [Tb(bdc)(NO ₃)]·2DMF	20
Figura 2 - Intermediários orgânicos importantes da Cianoidrina	22
Figura 3 - Tetraidropiranos substituídos como fragmento estrutural de Produtos Naturais	25
Figura 4 - Compostos heterocíclicos contendo esqueleto tetraidropirânico com propriedades biológicas e farmacológicas	26
Figura 5 - Estratégias de preparação de Tetraidropiranos substituídos	26
Figura 6 - Estrutura tridimensional da [Eu ₂ (MELL)(H ₂ O) ₆] (1), vista ao longo do eixo b.	36
Figura 7 - Reciclagem do [Eu ₂ (MELL)(H ₂ O) ₆] (1) na reação entre 2-furfural e TMSCN (3) à temperatura ambiente	41
Figura 8 - Modelo de Alder para captura nucleofílica no C ₄ na ciclização de Prins	46
Figura 9 - Composto Tetraidropirano 2,4,6-trissubstituído meso	46
Figura 10 –Reciclagem do Líquido Iônico [BMIM][PF ₆] na Reação entre o Benzaldeído (2) e o brometo de alila (17) à temperatura ambiente	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Otimização das condições reacionais da síntese de cianoidrinas utilizando o benzaldeído (2) e o TMSCN (3), catalisadas por $[\text{Eu}_2(\text{MELL})(\text{H}_2\text{O})_6]$ (1): quantidade e ativação do catalisador.....	37
Tabela 2 - Otimização das condições reacionais da síntese de cianoidrinas utilizando o benzaldeído (2) e o TMSCN (3), catalisadas por $[\text{Eu}_2(\text{MELL})(\text{H}_2\text{O})_6]$ (1): efeito de solventes	38
Tabela 3 – Reação de cianossililação entre aldeídos e o TMSCN (3) catalisada por (1) ativado.....	39
Tabela 4 – Otimização da reação entre o benzaldeído (2) e o brometo de alila (17) promovida por $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ em $[\text{BIMIM}][\text{PF}_6]$: proporção 2:17.....	45
Tabela 5 - Reação do benzaldeído (2) com o brometo de alila (17) em diferentes líquidos iônicos na presença de $\text{SnCl}_2 \cdot \text{XH}_2\text{O}$	47
Tabela 6 - Reação entre o benzaldeído (2) e o brometo de alila (17) em $[\text{BMIM}][\text{PF}_6]$, utilizando diferentes fontes metálicas.....	48
Tabela 7 - Reação dos aldeídos com o brometo de alila (2) promovida por $[\text{BMIM}][\text{PF}_6]$, $\text{SnX}_2 \cdot \text{XH}_2\text{O}$	50
Tabela 8 - Principais dados espectroscópicos do composto 20.....	52
Tabela 9 – Reação entre benzaldeído (2) com o brometo de alila (17) utilizando SnBr_2 e KPF_6 em diferentes solventes	54
Tabela 10 - Reação do benzaldeído (2) com o álcool homoalílico (18) promovido por SnBr_2	55
Tabela 11 - Reação entre o benzaldeído (2) e o brometo de alila (17) em diferentes proporções de KI em relação ao SnBr_2	57

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Eficiência de $\text{Ln}(\text{OTf})_3$ em Aldol Mukaiyama	19
Esquema 2 – Utilização da MOF $[\text{Tb}_6(\text{H}_3\text{L})_4(\text{NO}_3)_9\text{-}3\text{H}^+]^{6+}$ na presença de cicloexanona	21
Esquema 3 - Esquema Geral para a Cianossililação de Compostos Carbonílicos utilizando o TMSCN	21
Esquema 4 - Reação entre o benzaldeído e o TMSCN, catalisada por complexos de ditiocarbamato de lantanídeo	23
Esquema 5 - Possível Mecanismo para Reação de Cianossiliação com a utilização da MOF $[\text{Ln}(3,5\text{-DSB})(\text{Phen})]$	24
Esquema 6 - Reação de ciclização de Prins mediada por ácidos de Lewis	27
Esquema 7 - Mecanismo aceito para a reação de ciclização de Prins.....	28
Esquema 8 - Esquema geral para reação do tipo Barbier de haletos alílicos e compostos carbonilados.....	28
Esquema 9 - Síntese de derivado 4-clorotetraidropirano utilizando InCl_4 como ácido de Lewis	29
Esquema 10 - Síntese de derivado 4-clorotetraidropirano utilizando TiCl_4 como ácido de Lewis	29
Esquema 11 - Mistura de compostos tetraidropirano-4-ol e 4-bromotetraidropirano na presença de índio metálico	30
Esquema 12 - Reação entre brometo de alila e aldeído obtendo-se produtos diferentes na presença de líquidos iônicos	30
Esquema 13 - Acilação de Friedel-Crafts do composto clorobenzeno com AcCl em $[\text{EMIM}]\text{Cl-AlCl}_3$	32
Esquema 14 - Reação Adição de Michael Catalisada por $[\text{BMIM}]\text{OH}$	32
Esquema 15 - Reação entre o benzaldeído (1) e o brometo de alila (2) na presença de $\text{Eu}(\text{OTf})_3$ em Líquido Iônico $[\text{BIMIM}][\text{PF}_6]$	41
Esquema 16 - Reação entre o benzaldeído (2) e o brometo de alila (17) na presença de $\text{Eu}(\text{OTf})_3$ e KI em Líquido Iônico $[\text{BIMIM}][\text{PF}_6]$	42

Esquema 17 – Rota sintética do álcool homoalílico a partir de brometo de alila e aldeído na presença de haleto de estanho(II) e KI como catalisador	43
Esquema 18 - Síntese do Líquido Iônico [BMIM][PF ₆].....	44
Esquema 19 - Mecanismo proposto para a síntese de tetraidropirano 2,4,6-tri-substituído meso por reação Barbier-Prins no líquido iônico [BMIM][PF ₆].	56

LISTA DE ESPECTROS

Espectro 1 -Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do 4-bromo-2,6-difenil-tetraidro-2H-pirano (20)	72
Espectro 2 - Espectro de ^{13}C RMN (CDCl_3 , 50 MHz) do 4-bromo-2,6-difenil-tetraidro-2H-pirano (20)	73
Espectro 3 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do 4-bromo-2,6-bis(4-fluorofenil)-tetraidro-2H-pirano (22)	74
Espectro 4 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do 4-bromo-2,6-bis(4-fluorofenil)-tetraidro-2H-pirano (22)	75
Espectro 5 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do 4-bromo-2,6-bis(4-clorofenil)-tetraidro-2H-pirano (24)	76
Espectro 6 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do 4-bromo-2,6-bis(4-clorofenil)-tetraidro-2H-pirano (24)	77
Espectro 7 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do 4-bromo- 2,6-bis(p-toluil)-tetraidro-2H-pirano (26)	78
Espectro 8 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do 4-bromo- 2,6-bis(p-toluil)-tetraidro-2H-pirano (26)	79
Espectro 9 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do 4-bromo-2,6-bis(4-nitrofenil)-tetraidro-2H-pirano (28)	80
Espectro 10 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do 4-bromo-2,6-bis(4-nitrofenil)-tetraidro-2H-pirano (28)	81
Espectro 11 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do 4-bromo- 2,6-diexiltetraidro-2H-pirano (30)	82
Espectro 12 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do 4-bromo- 2,6-diexiltetraidro-2H-pirano (30)	83

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

δC	Deslocamento químico dos picos nos espectros de RMN ^{13}C
δH	Deslocamento químico dos picos nos espectros de RMN 1H
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
$CDCl_3$	Clorofórmio deuterado
GC	Gas Chromatograph (Cromatógrafo Gasoso)
GCMS	Gas Chromatograph Mass Spectrometer (Espectrômetro de Massas acoplado ao Cromatógrafo Gasoso)
LI	Líquido Iônico
$Ln(OTf)$	Triflato de Lantanídeo
MOF	Metal Organic Framework
RMN 1H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN ^{13}C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13
THP	Tetraidropirano
TMSCN	Cianeto de Trimetilsilil
TR	Terras Raras

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
1.1	Considerações Gerais sobre os Lantanídeos	17
1.2	Reação de Cianossililação de Aldeídos.....	21
1.3	Ciclização de Prins	24
1.4	Líquidos Iônicos	31
2	OBJETIVOS	34
2.1	Objetivo Geral	34
2.2	Objetivos Específicos.....	34
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	36
3.1	Síntese de Cianoidrinas.....	36
3.2	Síntese de Tetraidropiranos.....	41
3.2.1	Reciclagem do Líquido Iônico [BMIM][PF ₆].....	52
3.2.2	Reação de Barbier-Prins em outras condições na presença de KPF ₆	53
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS	60
5	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.....	62
5.1	Procedimentos gerais	62
5.2	Metodologias: Sínteses Orgânicas	62
5.2.1	PROCEDIMENTO GERAL PARA A REAÇÃO DE CIANOSSILILAÇÃO DE ALDEÍDOS.....	62
5.2.2	PROCEDIMENTO DE RECICLAGEM DA MOF	63
5.2.3	SÍNTESE DOS LÍQUIDOS IÔNICOS [BMIM][PF ₆], [BMIM][CF ₃ SO ₃] E [BMIM][CF ₃ CO ₂].....	64
5.2.4	PROCEDIMENTO GERAL PARA SÍNTESE DOS COMPOSTOS TETRAIDROPIRANOS 2, 4, 6- TRISSUBSTITUÍDOS MESO EM [BMIM][PF ₆]	64
5.2.5	PROCEDIMENTO DE RECICLAGEM DO LÍQUIDO IÔNICO [BMIM][PF ₆]	65
5.2.6	SÍNTESE DOS COMPOSTOS TETRAIDROPIRANOS 2,4,6-TRISSUBSTITUÍDOS MESO UTILIZANDO O KPF ₆ ATRAVÉS DA REAÇÃO ENTRE O BENZALDEÍDO (2) E O BROMETO DE ALILA (17)	66

5.2.7 SÍNTESE DOS COMPOSTOS TETRAIDROPIRANOS 2,4,6- TRISSUBSTITUÍDOS MESO ATRAVÉS DA REAÇÃO ENTRE O BENZALDEÍDO (2) E O ÁLCOOL HOMOALÍLICO (18) UTILIZANDO O SNBR_2 EM H_2O	66
5.2.8 SÍNTESE DO ÁLCOOL HOMOALÍLICO (18) E DO COMPOSTO TETRAIDROPIRANO 2,4,6-TRISSUBSTITUÍDO (20) UTILIZANDO O KI, SNBR_2 EM H_2O 67	
5.3 Dados Espectroscópicos	67
APÊNDICES	72

Capítulo 1: Introdução

1 INTRODUÇÃO

Atualmente vários trabalhos têm sido desenvolvidos no intuito de possibilitar rotas alternativas para a síntese de diversos compostos orgânicos. Esses novos protocolos visam geralmente a obtenção de condições reacionais mais brandas e ecoamigáveis, melhores rendimentos e/ou tempos reacionais, estudos mecanísticos entre outros. Este trabalho consiste no estudo de rotas de síntese de cianoidrinas e tetraidropiranos, utilizando catalisadores de lantanídeos e líquidos iônicos, respectivamente.

1.1 Considerações Gerais sobre os Lantanídeos

A classe de elementos conhecidos como terras raras (TR) são os elementos compreendidos do lantânio (La, $Z = 57$) ao lutécio (Lu, $Z = 71$), entre os quais se incluem o ítrio (Y, $Z = 39$) e o escândio (Sc, $Z = 21$),¹ em virtude de suas propriedades químicas. Os principais minérios onde são encontrados os lantanídeos são monazita e bastnasita². Podem conter subprodutos ou resíduos radioativos devido ao tório contido. Na monazita, o conteúdo de tório varia de 4% a 10%, enquanto que na bastnasita equivale a menos de 1000 ppm.³

Suas configurações eletrônicas conferem propriedades químicas e físicas semelhantes, como o estado de oxidação trivalente (+3), termodinamicamente mais estável, sendo característico da grande maioria dos lantanídeos e mais importantes para o estudo da química dos terras raras (TR).⁴

Esses íons lantanídeos trivalentes, segundo a teoria de Pearson são classificados como ácidos duros em virtude de sua baixa polarizabilidade⁵ e se coordenam a bases duras que contenham oxigênio e/ou nitrogênio como átomos

¹ DAMHUS, T.; HARTSHORN, R. M.; HUTTON, A. T. Nomenclature of inorganic chemistry: IUPAC recommendations 2005. **CHEMISTRY International**, 2005.

² ZEPF, V. Rare Earth Elements: What and where they are. In: **Rare Earth Elements**. Springer Berlin Heidelberg, 2013. p. 11-39.

³ CASTOR, S. B.; HEDRICK, J. B. Rare earth elements. **Industrial minerals volume, 7th edition: Society for mining, metallurgy, and exploration, Littleton, Colorado**, p. 769-792, 2006.

⁴ MARTINS, T. S.; ISOLANI, P. C. Terras raras: aplicações industriais e biológicas. **Química Nova**, v. 28, n. 1, p. 111-117, 2005.

⁵ PEARSON, R. G. Hard and soft acids and bases. **Journal of the American Chemical Society**, v. 85, n. 22, p. 3533-3539, 1963.

ligantes, tendo como ordem de coordenação, $F > O > N > S$. Apontando, portanto, forte tendência a coordenar-se com a água, carboxilatos, dicetonatos, sulfóxidos, aminas aromáticas bidentadas e seus derivados N-óxidos⁶. Essa é uma das principais características dos compostos de lantanídeos (III), que os torna adequados como catalisadores ácidos de Lewis.⁷

Nos trabalhos de síntese orgânica uma grande variedade de reações usando ácido de Lewis tem sido desenvolvida. Nessas reações, o $AlCl_3$ ⁸, BF_3 ⁹, $TiCl_4$ ¹⁰, entre outros tem sido largamente utilizado. Os compostos de lantanídeos têm sido largamente usados em substituição a esses compostos.

Em diversas reações em síntese orgânica temos muitas aplicações de sais e complexos de lantanídeos atuando como ácidos de Lewis.¹¹ Triflatos de terras raras têm sido utilizados como ácido de Lewis e comparando-se com outros ácidos de Lewis convencionais, mostram em muitos casos desempenho comparável e superior. Além disso, eles podem ser recuperados e reutilizados sem perda de atividade. A maioria dos compostos com íons lantanídeos apresentam como principal vantagem a elevada estabilidade química e total compatibilidade na atuação como ácido de Lewis.

O esquema 1 mostra a reação entre 1-trimetilsiloxicicloexeno e o benzaldeído utilizando água e THF como solventes. Os triflatos de lantanídeos (neodímio – Nd –, gadolínio – Gd –, itérbio – Yb – e lutécio – Lu) foram muito eficazes na reação, os rendimentos do produto foram baixos quando água ou THF foi usado sozinho em vez de misturas.¹²

⁶ BRITO, H. F.; MALTA, O. L.; MENEZES, J. F. S. Luminescent properties of diketonates of trivalent europium with dimethyl sulfoxide. **Journal of Alloys and Compounds**, v. 303, p. 336-339, 2000.

⁷ IMAMOTO, T. **Lanthanides in organic synthesis**. Academic Press, 1994.

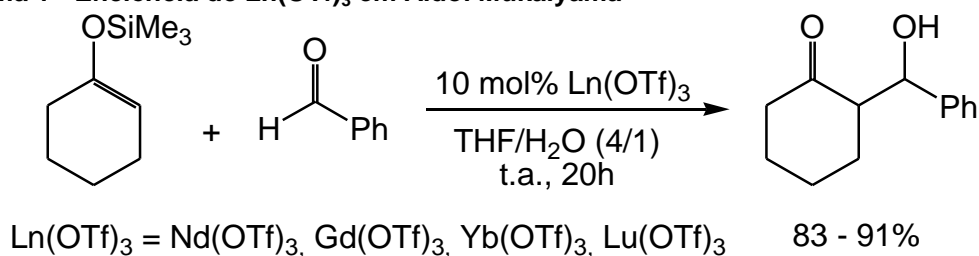
⁸ TARAKESHWAR, P.; LEE, J. Y.; KIM, K. S. Role of Lewis Acid ($AlCl_3$)-Aromatic Ring Interactions in Friedel-Craft's Reaction: An ab Initio Study. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 102, n. 13, p. 2253-2255, 1998.

⁹ MAHRWALD, R. Diastereoselection in Lewis-acid-mediated aldol additions. **Chemical reviews**, v. 99, p. 1095-1120, 1999.

¹⁰ FRINGUELLI, F.; PIZZO, F.; VACCARO, L. Lewis-acid catalyzed organic reactions in water. The case of $AlCl_3$, $TiCl_4$, and $SnCl_4$ believed to be unusable in aqueous medium. **The Journal of organic chemistry**, v. 66, n. 13, p. 4719-4722, 2001.

¹¹ MOLANDER, G. A. Application of lanthanide reagents in organic synthesis. **Chemical reviews**, v. 92, n. 1, p. 29-68, 1992.

¹² KOBAYASHI, S., SUGIURA, M., KITAGAWA, H., LAM, W. W. L. Rare-earth metal triflates in organic synthesis. **Chemical reviews**, v. 102, n. 6, p. 2227-2302, 2002.

Esquema 1 - Eficiência de $\text{Ln}(\text{OTf})_3$ em Aldol Mukaiyama

As redes metalorgânicas (Metal Organic Framework - MOFs), que também são conhecidas como polímeros de coordenação (Coordination Polymers - CPs), são uma classe de compostos cristalinos que têm sido extensivamente estudadas nos últimos anos¹³. As MOFs aliam três importantes características: cristalinidade, alta porosidade e existência de forte interação metal-ligante orgânico¹⁴. O interesse mundial é motivado pelas possibilidades quase infinitas para a construção de estruturas, área superficial grande, porosidade e potenciais aplicações em catálise¹⁵, luminescência¹⁶, sensor¹⁷, magnetismo¹⁸, drogas¹⁹, e optoeletrônica²⁰.

As MOFs são muito úteis em catálise heterogênea, porque elas combinam vantagens, tais como separação e recuperação do catalisador, bem como alta estabilidade e facilidade de manipulação²¹. É possível modular tanto a estrutura porosa quanto as propriedades eletrônicas do sítio ativo, escolhendo

¹³ LONG, J. R., YAGHI, O. M. The pervasive chemistry of metal-organic frameworks. **Chemical Society Reviews**, v. 38, n. 5, p. 1213-1214, 2009.

¹⁴ ROWSELL, J. L., YAGHI, O. M. Metal-organic frameworks: a new class of porous materials. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 73, n. 1, p. 3-14, 2004.

¹⁵ CORMA, A., GARCÍA, H., LLABRÉS I XAMENA, F. X. Engineering metal organic frameworks for heterogeneous catalysis. **Chemical Reviews**, v. 110, n. 8, p. 4606-4655, 2010.

¹⁶ ALLENDORF, M. D., BAUER, C. A., BHAKTA, R. K., HOUK, R. J. T. Luminescent metal-organic frameworks. **Chemical Society Reviews**, v. 38, n. 5, p. 1330-1352, 2009.

¹⁷ ACHMANN, S., HAGEN, G., KITA, J., MALKOWSKY, I. M., KIENER, C., MOOS, R. Metal-organic frameworks for sensing applications in the gas phase. **Sensors**, v. 9, n. 3, p. 1574-1589, 2009.

¹⁸ DEMESSENCE, A., MESBAH, A., FRANÇOIS, M., ROGEZ, G., RABU, P. Structure and magnetic properties of a new 1D nickel (II) hydroxythiophenedicarboxylate. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v. 2009, n. 25, p. 3713-3720, 2009.

¹⁹ HORCAJADA, P.; CHALATI, T.; SERRE, C.; GILLET, B.; SEBRIE, C.; BAATI, T.; EUBANK, J. F.; HEURTAUX, D.; CLAYETTE, P.; KREUZ, C.; CHANG, J. S.; HWANG, Y. K.; MARSAUD, V.; BORIES, P. N.; CYNOBER, L.; GIL, S.; FERREY, G.; COUVREUR, P.; GREF, R. Porous metal-organic-framework nanoscale carriers as a potential platform for drug delivery and imaging. **Nature materials**, v. 9, n. 2, p. 172-178, 2010.

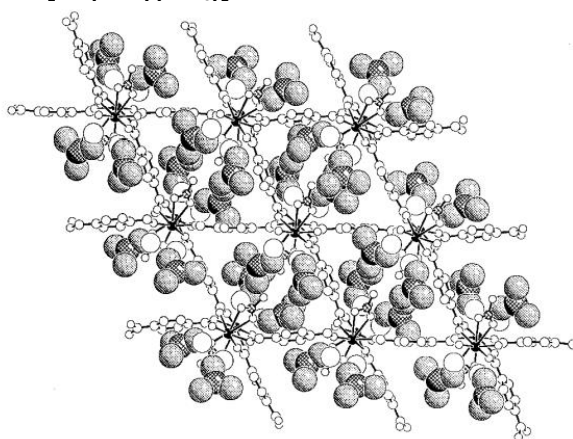
²⁰ BORDIGA, S.; LAMBERTI, C.; RICCHIARDI, G.; REGLI, L.; BONINO, F.; DAMIN, A.; LILLERUD, K. P.; BJØRGEN, M.; ZECCHINA, A., Electronic and vibrational properties of a MOF-5 metal-organic framework: ZnO quantum dot behaviour. **Chemical communications**, n. 20, p. 2300-2301, 2004.

²¹ LIU, Y.; XUAN, W.; CUI, Y. Engineering Homochiral Metal-Organic Frameworks for Heterogeneous Asymmetric Catalysis and Enantioselective Separation. **Advanced Materials**, v. 22, n. 37, p. 4112-4135, 2010.

cuidadosamente o ligante orgânico ou modificando-a com tratamentos pós-síntese²². Os poros da MOF podem ser sistematicamente produzidos sob medida para aplicações catalíticas específicas²³. Estas características proporcionam boa justificativa para o crescente interesse de MOFs como catalisadores heterogêneos em reações orgânicas²⁴.

Reineke e colaboradores²⁵ sintetizaram a MOF $[\text{Tb}(\text{bdc})(\text{NO}_3)] \cdot 2\text{DMF}$ (bdc = 1,4-benzenodicarboxilato; DMF = N, N-dimetilformamida), que constitui um dos primeiros trabalhos com a aplicação de polímeros de coordenação à base de lantanídeos com sítios ácidos de Lewis (Figura 1).

Figura 1 - Estrutura da MOF $[\text{Tb}(\text{bdc})(\text{NO}_3)] \cdot 2\text{DMF}$



Fonte: REINEKE, T. M et al., 1999.

Wu e colaboradores²⁶ estudaram MOFs do tipo $[\text{Tb}_6(\text{H}_3\text{L})_4(\text{NO}_3)_9 \cdot 3\text{H}^+]^{6+}$, em que H_3L é um ligante com grupo piridina (N',N',N''-tris-(piridin-2-ilmetileno)benzeno-1,3,5-tricarboxilato), observando que a presença de cicloexanona leva à mudanças no espectro de absorção da MOF e aumento de luminescência. Observaram que na reação de condensação aldólica, que possivelmente ocorreria nas cavidades do octaedro, as interações entre a cicloexanona e os grupos amida

²² DANTAS RAMOS, A. L., TANASE, S., & ROTHENBERG, G. Redes metalorgânicas e suas aplicações em catálise. **Química Nova**, v. 37, n. 1, p. 123-133, 2014.

²³ KUPPLER, R. J.; TIMMONS, D. J.; FANG, Q.-R.; LI, J.-R.; MAKAL, T. A.; YOUNG, M. D.; YUAN, D.; ZHAO, D.; ZHUANG, W.; ZHOU, H.-C., Potential applications of metal-organic frameworks. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 253, n. 23, p. 3042-3066, 2009.

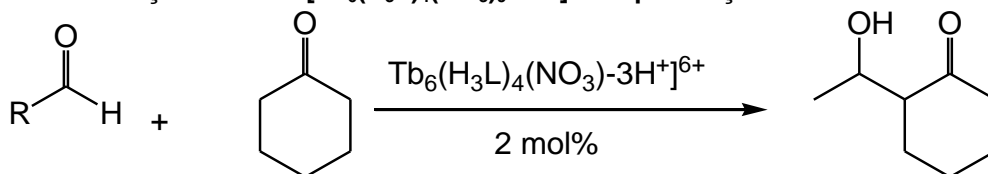
²⁴ KESANLI, B.; LIN, W. Chiral porous coordination networks: rational design and applications in enantioselective processes. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 246, n. 1, p. 305-326, 2003.

²⁵ REINEKE, T. M.; EDDAOUDI, M.; O'KEEFFE, M.; YAGHI, O. M.; ANGEW. A microporous lanthanide-organic framework. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 38, n. 17, p. 2590-2594, 1999.

²⁶ WU, X., LIN, Z., HE, C., DUAN, C. Catalytic performance of lanthanide molecular solids containing well-modified metal-organic octahedra. **New Journal of Chemistry**, v. 36, n. 1, p. 161-167, 2012.

da MOF foram dominantes para ativar a ciclohexanona, obtendo-se rendimentos de até 80% (Esquema 2)

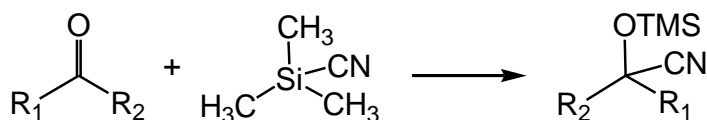
Esquema 2 – Utilização da MOF $[\text{Tb}_6(\text{H}_3\text{L})_4(\text{NO}_3)_9\cdot 3\text{H}^+]^{6+}$ na presença de ciclohexanona



1.2 Reação de Cianossililação de Aldeídos

A adição de cianeto a um composto carbonílico para formar uma cianoidrina é uma das ligações fundamentais carbono-carbono formadas em reações de Química Orgânica²⁷. Para a preparação de cianoidrinas é necessária a presença de uma fonte de cianeto. A fonte de cianeto alternativa mais utilizada é o cianeto de trimetilsilil (TMSCN), pois trata-se de um composto seguro, menos tóxico que os cianetos correspondentes e facilmente manuseável (Esquema 3).

Esquema 3 - Esquema Geral para a Cianossililação de Compostos Carbonílicos utilizando o TMSCN



As cianoidrinas ou cianotrimetilsilil éteres podem ser transformados em intermediários orgânicos importantes, tais como α -hidroxiácidos²⁸, α -hidroxicetonas²⁹, α -aminoácidos³⁰, e β -amino-álcoois³¹ (Figura 2). Esses compostos são importantes na síntese de produtos naturais, na área biológica e farmacêutica.

²⁷ MOWRY, D. T. The preparation of nitriles. **Chemical reviews**, v. 42, n. 2, p. 189-283, 1948.

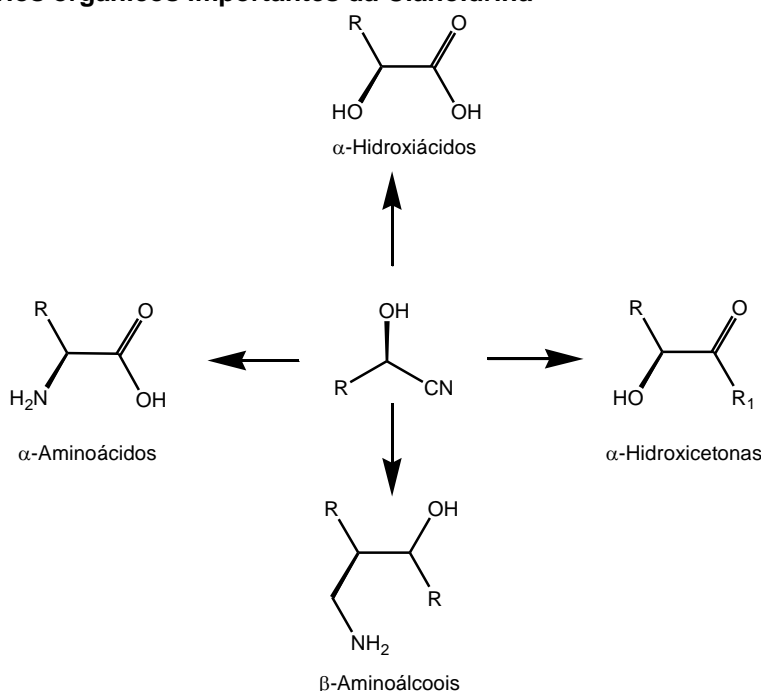
²⁸ BELOKON, Y. N., GREEN, B., IKONNIKOV, N. S., NORTH, M., TARAROV, V. I. The asymmetric addition of trimethylsilyl cyanide to ketones catalysed by a bimetallic, chiral (salen) titanium complex. **Tetrahedron letters**, v. 40, n. 46, p. 8147-8150, 1999.

²⁹ KREPSKI, L. R., JENSEN, K. M., HEILMANN, S. M., RASMUSSEN, J. K. A new synthesis of 2-aminoalcohols from O-trimethylsilylated cyanohydrins. **Synthesis**, v. 1986, n. 04, p. 301-303, 1986.

³⁰ ZANDBERGEN, P.; BRUSSEE, J.; VAN DER GEN, A.; KRUSE, C. Stereoselective synthesis of β -hydroxy- α -amino acids from chiral cyanohydrins. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 3, n. 6, p. 769-774, 1992.G.; **Tetrahedron: Asymmetry** 1992, 3, 769.

³¹ KANERVA, L. T. Biocatalytic ways to optically active 2-amino-1-phenylethanols. **Acta chemica Scandinavica**, v. 50, n. 3, p. 234-242, 1996.

Figura 2 - Intermediários orgânicos importantes da Cianoidrina



Para esta reação, muitos catalisadores diferentes foram desenvolvidos³². Têm sido usados ácidos³³ e bases³⁴ de Lewis quirais e aquirais, complexos de metais de transição³⁵, catalisadores bifuncionais, alcóxidos e sais inorgânicos³⁶. Vários compostos de lantanídeos tais como triflatos³⁷ e derivados organometálicos³⁸ também têm sido utilizados como catalisadores na reação de adição de TMS-CN a compostos carbonílicos.

Nessa reação, os lantanídeos apresentam um elevado potencial de atuação como ácidos de Lewis assim como os compostos de metais de transição. A

³² AZIZI, N.; SAIDI, M. R.; An improved synthesis of cyanohydrins in the presence of solid LiClO_4 under solvent-free conditions. **Journal of organometallic chemistry**, v. 688, n. 1, p. 283-285, 2003.

³³ EVANS, D. A.; TRUESDALE, L. K. Carbonyl insertion reactions of silicon pseudohalides: catalysis. **Tetrahedron Letters**, v. 14, n. 49, p. 4929-4932, 1973.

³⁴ FETTERLY, B. M.; VERKADE, J. G. P. $(\text{RNCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$: efficient catalysts for the cyanosilylation of aldehydes and ketones. **Tetrahedron letters**, v. 46, n. 46, p. 8061-8066, 2005.

³⁵ LI, Y.; HE, B.; QIN, B.; FENG, X.; ZHANG, G.; Highly enantioselective cyanosilylation of aldehydes catalyzed by novel β -amino alcohol-titanium complexes. **The Journal of organic chemistry**, v. 69, n. 23, p. 7910-7913, 2004.

³⁶ ALTENKÄMPER, M.; BECHEM, B.; PERRUCHON, J.; HEINRICH, S.; MÄDEL, A.; ORTMANN, R.; DAHSE, H. M.; FREUNSCHT, E.; WANG, Y.; RATH, J.; STICH, A.; HITZLER, M.; CHIBA, P.; LANZER, M.; SCHLITZER, M. Antimalarial and antitrypanosomal activity of a series of amide and sulfonamide derivatives of a 2, 5-diaminobenzophenone. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 17, n. 22, p. 7690-7697, 2009.

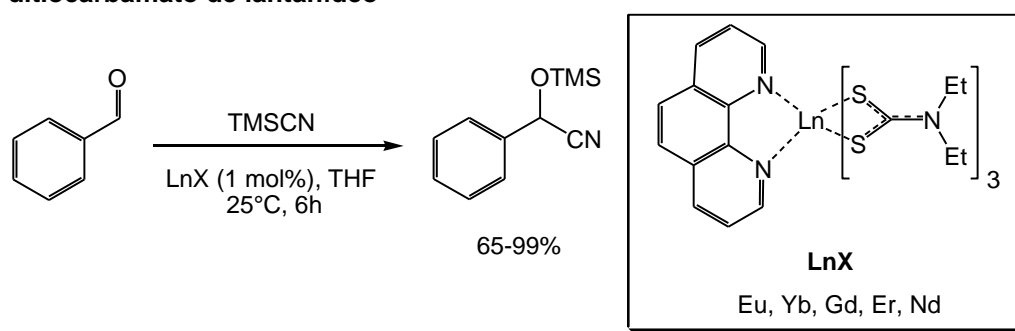
³⁷ YANG, Y.; WANG, D.; The addition of trimethylsilyl cyanid to carbonyl compounds using $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ as Lewis acid catalyst. **Synlett**, v. 12, n. 12, p. 1379-1380, 1997.

³⁸ MEI, L.; ZHU, M. H.; Cyanosilylation of prochiral ketones catalyzed by lanthanide complexes. **Synthetic communications**, v. 35, n. 20, p. 2615-2623, 2005.

utilização de complexos³⁹ apresenta vantagens em comparação com outros compostos de lantanídeos, tais como a alta solubilidade em solventes orgânicos e estabilidade química e fácil manipulação na forma anidra.

O Esquema 4 mostra uma aplicação descrita na literatura do uso de complexos de ditiocarbamato de lantanídeo⁴⁰ atuando como catalisador na adição de TMSCN à compostos carbonílicos com rendimentos variando-se de 65 à 99%.

Esquema 4 - Reação entre o benzaldeído e o TMSCN, catalisada por complexos de ditiocarbamato de lantanídeo



As estruturas orgânicas com lantanídeos (lanthanide-organic frameworks - LnMOFs) apresentam grande potencial como ácidos de Lewis em catálise heterogênea. A reação de cianossililação de aldeídos e cetonas é considerada uma das reações modelo para avaliar os sítios ácidos de Lewis das MOFs à base de lantanídeos⁴¹.

No trabalho de Wu⁴² e colaboradores é mostrado que para a ativação dos aldeídos, as interações correspondentes aos sítios de Tb³⁺ foram dominantes. D'Vries e colaboradores⁴³ estudaram as MOFs [Ln(3,5-DSB)(Phen)], chegaram à conclusão que a acidez destes materiais está diretamente ligada ao raio iônico do

³⁹ FAUSTINO, W. M.; MALTA, O. L.; TEOTONIO, E. E. S.; BRITO, H. F.; SIMAS, A. M.; DE SÁ, G. F.; Photoluminescence of europium (III) dithiocarbamate complexes: electronic structure, charge transfer and energy transfer. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 110, n. 7, p. 2510-2516, 2006.

⁴⁰ VALE, J. A.; FAUSTINO, W. M.; MENEZES, P. H.; SÁ, G. F. D. Lanthanide dithiocarbamate complexes: efficient catalysts for the cyanosilylation of aldehydes. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 17, n. 5, p. 829-831, 2006.

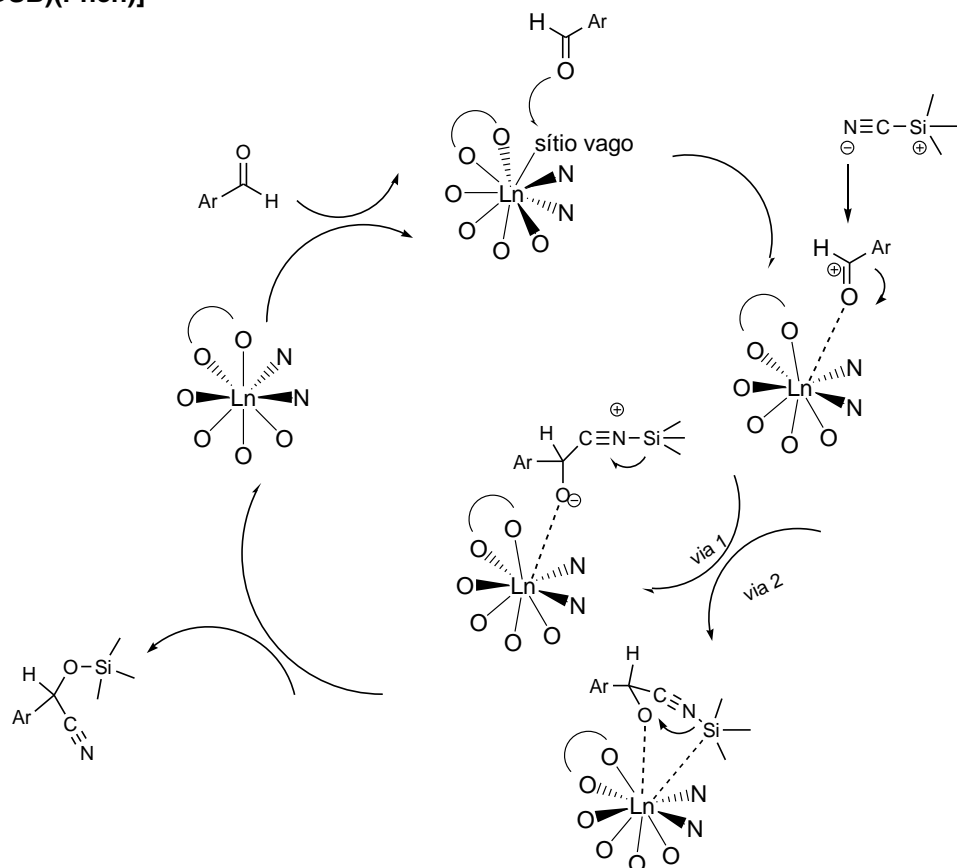
⁴¹ GUSTAFSSON, M.; BARTOSZEWICZ, A.; MARTIN-MATUTE, B.; SUN, J.; GRINS, J.; ZHAO, T.; LI, Z.; ZHU, G.; ZOU, X.; A Family of Highly Stable Lanthanide Metal-Organic Frameworks: Structural Evolution and Catalytic Activity. **Chemistry of Materials**, v. 22, n. 11, p. 3316-3322, 2010.

⁴² WU, X.; LIN, Z.; HE, C.; DUAN, C.; Catalytic performance of lanthanide molecular solids containing well-modified metal-organic octahedra. **New Journal of Chemistry**, v. 36, n. 1, p. 161-167, 2012.

⁴³ D'VRIES, R. F.; IGLESIAS, M.; SNEJKO, N.; GUTIÉRREZ-PUEBLA, E.; MONGE, M. A. Lanthanide metal-organic frameworks: searching for efficient solvent-free catalysts. **Inorganic chemistry**, v. 51, n. 21, p. 11349-11355, 2012.

lantânídeo e propuseram o mecanismo no esquema 5 que envolve a ativação da carbonila pelo centro metálico insaturado.

Esquema 5 - Possível Mecanismo para Reação de Cianossiliação com a utilização da MOF [Ln(3,5- DSB)(Phen)]



Fonte: Adaptado de D'VRIES et al., 2012.

As MOFs com lantânídeos têm grande potencial para catálise heterogênea, pois os íons lantânídeos têm uma esfera de coordenação flexível, dessa forma, pode-se criar centros metálicos coordenativamente insaturados. Logo, as estruturas orgânicas com lantânídeos (lanthanide-organic frameworks - LnMOFs) apresentam grande potencial como ácidos de Lewis em catálise heterogênea.

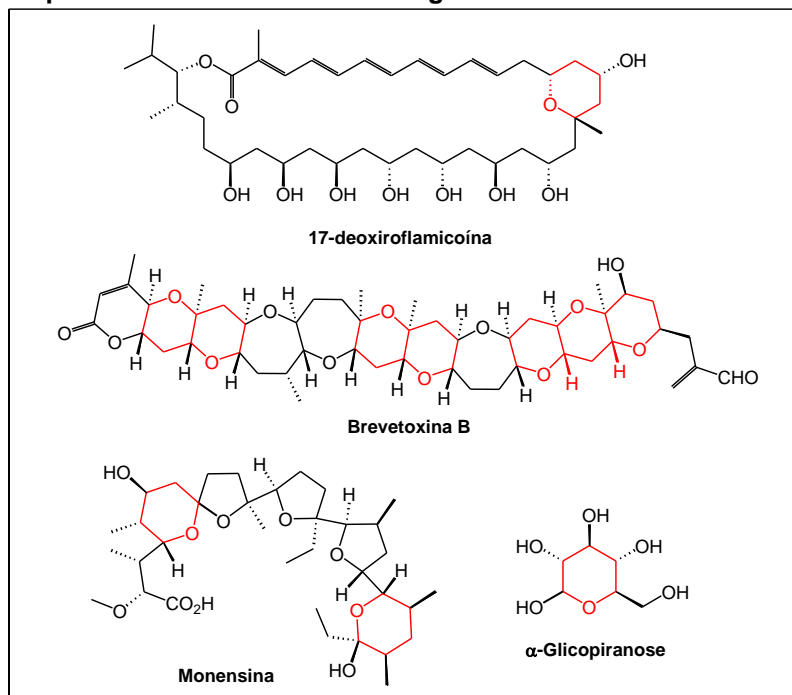
1.3 Ciclização de Prins

Uma quantidade significativa de produtos naturais biologicamente importantes contém anéis tetraidropiranos (THP)⁴⁴, tais como, na neurotoxina Brevetoxina B, nos

⁴⁴ GRECO, S. J.; FIOROT, R. G.; LACERDA JR, V.; SANTOS, R. B. Recent Advances in the Prins Cyclization. **Aldrichimica Acta** Volume: 46. Edition: 2. Pages: 59-67. 2013.

antibióticos Monensina, carboidratos como a glicose, e 17-deoxirolamicina⁴⁵. (Figura 3)

Figura 3 - Tetraidropiranos substituídos como fragmento estrutural de Produtos Naturais



Fonte: Adaptado de VASCONCELLOS, et al., 2006.

Os anéis tetraidropirânicos apresentam interessantes propriedades biológicas e farmacológicas, tais como antimicrobiana⁴⁶, antitumoral⁴⁷, analgésica⁴⁸, e anti-inflamatória⁴⁹. Sendo assim o esqueleto THP tornou-se uma estrutura atraente para estudo no campo da síntese orgânica⁵⁰. (Figura 4)

⁴⁵ VASCONCELLOS, M. L. A. A., MIRANDA, L. S. M. A reação de ciclização de Prins: uma estratégia eficiente para síntese estereosseletiva de anéis tetraidropirânicos substituídos. **Quim. Nova**, v. 29, n. 4, p. 834-839, 2006.

⁴⁶ UMAMATHESWARI, S., BALAJI, B., RAMANATHAN, M., KABILAN, S., Synthesis, stereochemistry, antimicrobial evaluation and QSAR studies of 2, 6-diaryltetrahydropyran-4-one thiosemicarbazones. **European journal of medicinal chemistry**, v. 46, n. 4, p. 1415-1424, 2011.

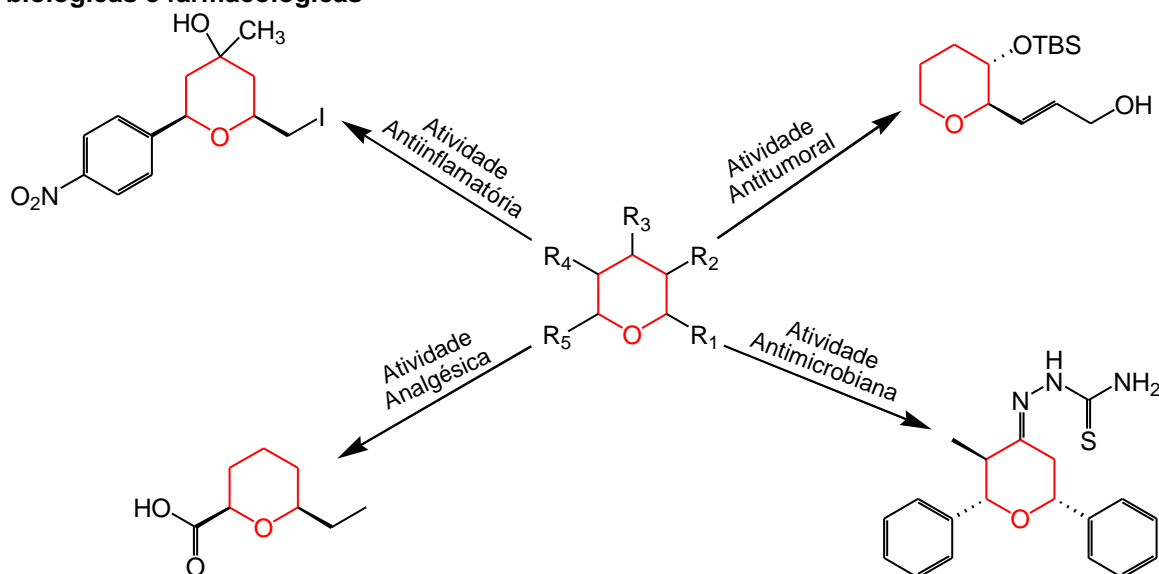
⁴⁷ DONADEL, O. J., MARTÍN, T., MARTÍN, V., VILLAR, J., PADRÓN, J. M., The tert-butyl dimethyl silyl group as an enhancer of drug cytotoxicity against human tumor cells. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 15, n. 15, p. 3536-3539, 2005.

⁴⁸ MIRANDA, L. S. M., MARINHO, B. G., LEITÃO, S. G., MATHEUS, M. E., FERNANDES, P. D., VASCONCELLOS, M. L. A. A., (±)-cis-(6-Ethyl-tetrahydropyran-2-yl)-formic acid: a novel substance with antinociceptive properties. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 14, n. 6, p. 1573-1575, 2004.

⁴⁹ SINGH, P., BHARDWAJ, A., KAUR, S., KUMAR, S., Design, synthesis and evaluation of tetrahydropyran based COX-1/2 inhibitors. **European journal of medicinal chemistry**, v. 44, n. 3, p. 1278-1287, 2009.

⁵⁰ SILVA, F. P. L. Reação de ciclização de Prins na síntese diastereosseletiva de 31 análogos meso-tetraidropirânicos: determinação de estruturas cristalinas, estudos teóricos e avaliação in vitro da atividade antileucêmica Tese de Doutorado, João Pessoa, 2013.

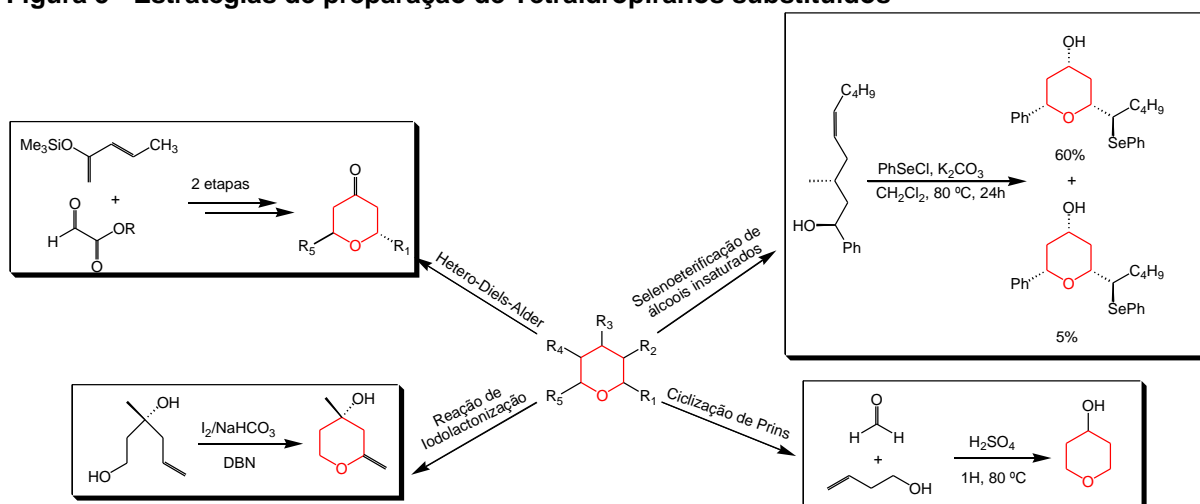
Figura 4 - Compostos heterocíclicos contendo esqueleto tetraidropirânico com propriedades biológicas e farmacológicas



Fonte: Adaptado de SILVA, 2013.

As reações de hetero-Diels-Alder⁵¹, reação de iodolactonização⁵², selenoeterificação de álcoois insaturados⁵³ e a reação de ciclização de Prins são metodologias de síntese desenvolvidas objetivando à formação de anéis tetraidropiranos (Figura 5).

Figura 5 - Estratégias de preparação de Tetraidropiranos substituídos



Fonte: Adaptado de SILVA, 2013.

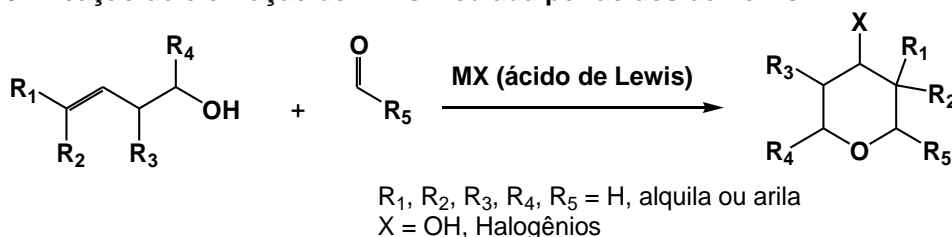
⁵¹ MULZER, J., MEYER, F., BUSCHMANN, J., LUGER, P.; Asymmetric synthesis of the C-26-C-32 tetrahydropyran—moiety of Swinholid A by hetero-Diels-Alder reaction. **Tetrahedron letters**, v. 36, n. 20, p. 3503-3506, 1995.

⁵² BOLITT, V., MIOSKOWSKI, C., BHATT, R. K., FALCK, J. R., Synthesis of (S)-(+)-mevalonolactone and mevalonate analogs. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 56, n. 13, p. 4238-4240, 1991.

⁵³ GRUTTADAURIA, M., APRILE, C., RIELA, S., NOTO, R., Synthesis of 2, 4, 6-trisubstituted tetrahydropyrans via 6-exo selenoetherification of unsaturated alcohols. **Tetrahedron Letters**, v. 42, n. 11, p. 2213-2215, 2001.

A reação de ciclização de Prins é uma das metodologias de síntese desenvolvidas objetivando à formação de anéis THPs que comumente ocorre entre álcoois homoalílicos (ou éteres) e aldeídos (ou acetais), mediada principalmente por um ácido de Lewis (AlCl_3 ⁵⁴, SnCl_4 ⁵⁵, SnBr_4 ⁵⁶, InCl_3 ⁵⁷, entre outros), como mostrado no Esquema 6.

Esquema 6 - Reação de ciclização de Prins mediada por ácidos de Lewis



Fonte: Adaptado de VASCONCELLOS, et al., 2006.

Olier e colaboradores⁵⁸ propõem um mecanismo para a reação entre um álcool homoalílico, um aldeído e um ácido de Lewis. Este último desempenha o papel de catalisador e, dependendo das condições experimentais, pode atuar como uma fonte de ânion nucleofílico. Um mecanismo geral é mostrado no Esquema 7. A primeira etapa consiste na reação nucleofílica entre a hidroxila do álcool homoalílico e o carbono eletrofílico do aldeído ativado pelo ácido de Lewis, gerando um acetal intermediário. Ocorre um prototropismo na segunda etapa, seguido de uma eliminação, gerando o intermediário chave, um íon oxônio, no qual os substituintes assumem preferencialmente uma posição pseudo-equatorial. Posteriormente ocorre a ciclização, formando seletivamente um carbocátion secundário. Por fim, ocorre a captura do carbocátion pelo haleto.

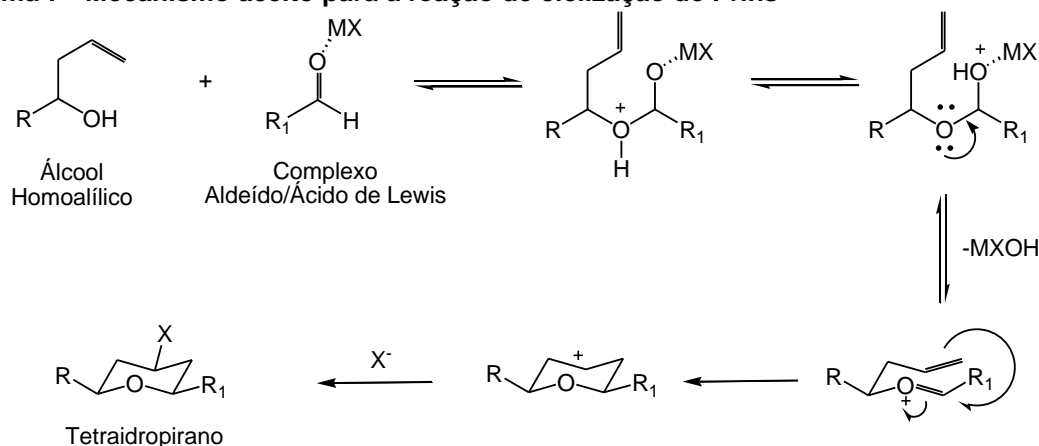
⁵⁴ YAMAZAKI, S.; FUJINAMI, K.; MAITOKO, Y.; UEDA, K.; KAKIUCHI, K.; Lewis Acid-Promoted Cyclization Reactions of Alkenyl Ethenetricarboxylates: Stereoselective Synthesis of 2-Oxotetrahydrofurans and 2-Oxopyrrolidines. **The Journal of organic chemistry**, v. 78, n. 17, p. 8405-8416, 2013.

⁵⁵ YADAV, V. K.; VERMA, A. K.; KUMAR, P.; HULIKA, V. 2-Arylcyclopropylmethanol as a substitute for homoallyl aryl alcohol in the construction of cis-2, 6-disubstituted tetrahydropyran: synthesis of (±)-centrolbine. **Chemical Communications**, v. 50, n. 97, p. 15457-15460, 2014.

⁵⁶ SPIVEY, A. C.; LARAIA, L.; BAYLY, A. R.; RZEPA, H. S.; WHITE, A. J. P. Stereoselective Synthesis of cis-and trans-2, 3-Disubstituted Tetrahydrofurans via Oxonium- Prins Cyclization: Access to the Cordigol Ring System. **Organic letters**, v. 12, n. 5, p. 900-903, 2010.

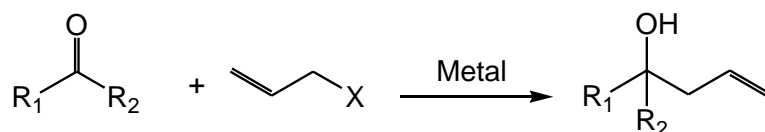
⁵⁷ LEE, C. H. A.; LOH, T. P. Suppression of epimerization due to selectivity leakage: an application towards the total synthesis of (–)-centrolbine. **Tetrahedron letters**, v. 47, n. 10, p. 1641-1644, 2006.

⁵⁸ OLIER, C., KAAFARANI, M., GASTALDI, S., BERTRAND, M. P. Synthesis of tetrahydropyrans and related heterocycles via prins cyclization; extension to aza-prins cyclization. **Tetrahedron**, v. 66, n. 2, p. 413-445, 2010.

Esquema 7 - Mecanismo aceito para a reação de ciclização de Prins

Fonte: Adaptado de OLIER et al., 2010.

Para a obtenção dos álcoois homoalílicos, uma das metodologias mais aceitas é a reação de Barbier que foi relatada primeiramente em 1899⁵⁹ e é considerada mais vantajosa que a reação de Grignard. Na reação de Grignard⁶⁰, haletos de alquila reagem primeiro com magnésio para formar os reagentes de Grignard, que atacam os grupos carbonila para formar ligações carbono-carbono. Já na reação de Barbier⁶¹, os haletos de alquila e os compostos carbonílicos são simultaneamente misturados com um sal ou o metal e forma ligações carbono-carbono em uma única etapa. Essa reação leva a formação de álcoois homoalílicos que pode ser convertido facilmente em outros grupos funcionais, tornando-se subunidades versáteis em síntese orgânica. (Esquema 8)

Esquema 8 - Esquema geral para reação do tipo Barbier de haletos alílicos e compostos carbonilados

A obtenção de THPs através da reação entre o álcool homoalílico e aldeídos na presença de ácidos de Lewis é muito bem estabelecida e amplamente aplicada na busca de novas moléculas, entretanto na busca por novas metodologias de síntese em cascata e one-pot de THPs, diversos pesquisadores vem desenvolvendo

⁵⁹ BARBIER, P. Synthese du diethylheptenol. **Comp. Rend.**, v. 128, p. 110, 1899.

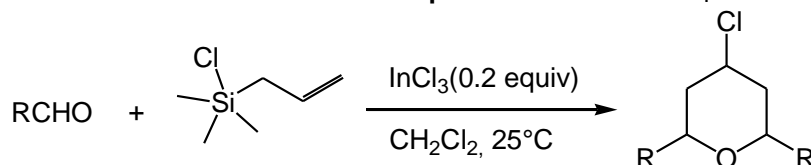
⁶⁰ GRIGNARD, V. Sur quelques nouvelles combinaisons organometalliques du magnésium et leur application à des synthèses d'alcools et d'hydrocarbures. **Compt. Rend**, v. 130, p. 1322-1325, 1900.

⁶¹ WANG, Zerong. **Comprehensive organic name reactions and reagents**. John Wiley, 2009.

novos protocolos de síntese mais eficientes e com menor custo. Pode-se citar, como exemplo, o uso de reagentes alilsilil⁶² e alilestanho⁶³ para reagir com aldeídos na presença de ácidos de Lewis para fornecer compostos tetraidropiranos.

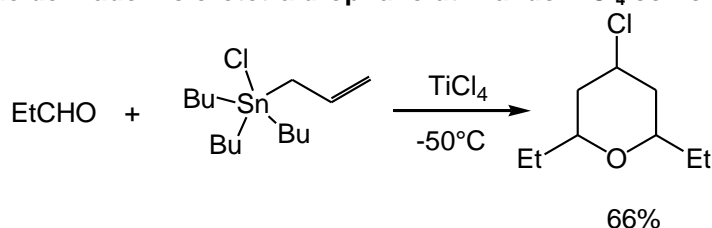
Chan e colaboradores⁶² obtiveram compostos tetraidropiranos 2,4,6-trissubstituídos com o cloreto na posição 4, utilizando o alilclorossilano e uma quantidade catalítica de InCl_3 , obtendo-se rendimentos variando-se de 45 à 90%. (Esquema 9)

Esquema 9 - Síntese de derivado 4-clorotetraidropirano utilizando InCl_3 como ácido de Lewis



Marton e colaboradores⁶³ sintetizaram compostos tetraidropiranos 2,4,6-trissubstituídos com o cloreto na posição 4, utilizando o TiCl_4 , como o ácido de Lewis utilizando o alilcloroestanho, obtendo-se rendimento de 66%. (Esquema 10)

Esquema 10 - Síntese de derivado 4-clorotetraidropirano utilizando TiCl_4 como ácido de Lewis



Uma alternativa mais viável para formação de anéis THP é a síntese em única etapa a partir das condições da reação tradicional de Barbier⁶⁴, seguido da reação ciclização de Prins⁵⁸. Existem poucos exemplos na literatura que mostram a obtenção de anéis THP preparados em uma única etapa, onde podemos citar o

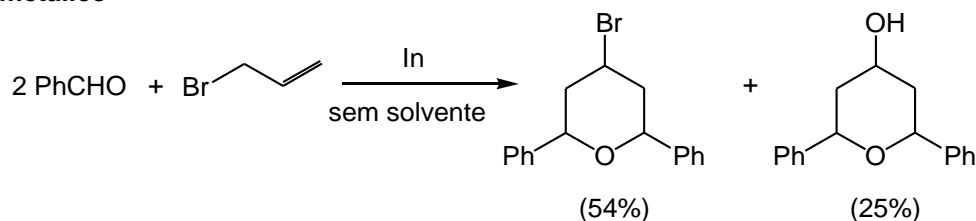
⁶² CHAN, K. P.; LOH, T. P. Lewis acid-catalyzed one-pot crossed Prins cyclizations using allylchlorosilane as allylating agent. **Tetrahedron letters**, v. 45, n. 45, p. 8387-8390, 2004.

⁶³ MARTON, D., TAGLIAVINI, G., ZORDAN, M., WARDELL, J. L. Formation of homoallyl alcohols and 4-chlorotetrahydropyrans from allyl-stannanes, aldehydes and TiCl_4 or Cp_2TiCl_2 . **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 391, n. 3, p. 295-305, 1990.

⁶⁴ DAM, J. H., FRISTRUP, P., MADSEN, R., Combined experimental and theoretical mechanistic investigation of the Barbier allylation in aqueous media. **The Journal of organic chemistry**, v. 73, n. 8, p. 3228-3235, 2008.

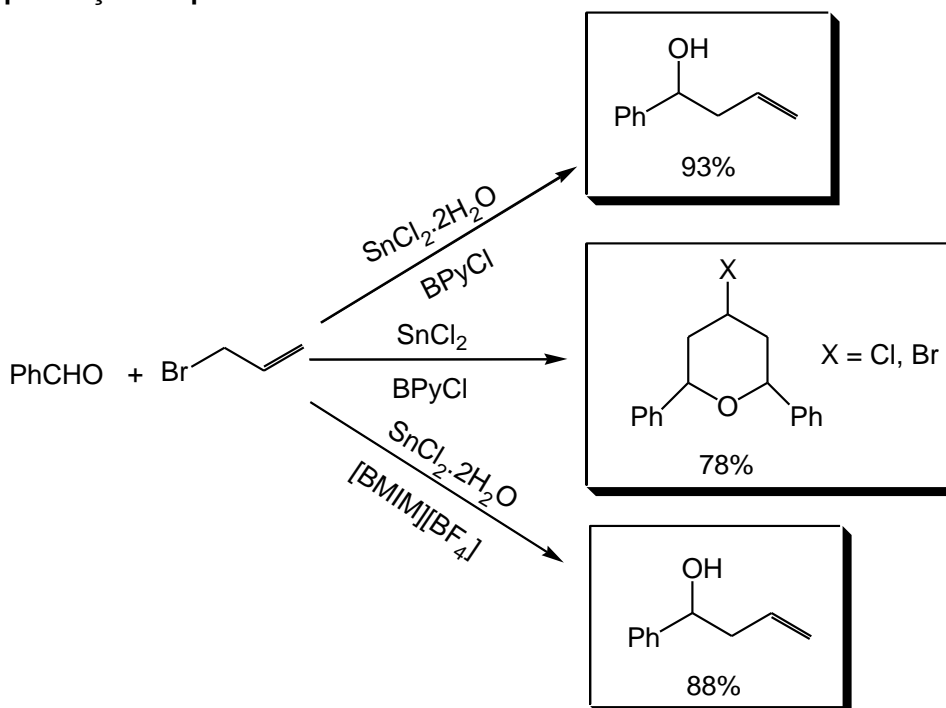
trabalho de Yang e colaboradores⁶⁵ que obtiveram casualmente uma mistura de compostos tetraidropirano-4-ol e 4-bromotetraidropirano na presença de índio metálico, conforme esquema 11.

Esquema 11 - Mistura de compostos tetraidropirano-4-ol e 4-bromotetraidropirano na presença de índio metálico



Um trabalho mais recente publicado por Wang⁶⁶ e colaboradores mostraram que líquidos iônicos (LI) contendo ânions haleto promovem a formação de anéis THP através da sequência de reações Barbier-Prins em única etapa quando é utilizado cloreto de estanho II anidro. Entretanto quando se utiliza o LI com o haleto de estanho II hidratado forma-se o álcool homoalílico. (Esquema 12).

Esquema 12 - Reação entre brometo de alila e aldeído obtendo-se produtos diferentes na presença de líquidos iônicos



⁶⁵ YANG, J., VISWANATHAN, G. S., LI, C. J. Highly effective synthesis of 4-halo-tetrahydropyrans via a highly diastereoselective in situ Prins-type cyclization reaction. **Tetrahedron letters**, v. 40, n. 9, p. 1627-1630, 1999.

⁶⁶ ZHAO, X. L., LIU, L., CHEN, Y. J., WANG, D. Direct synthesis of tetrahydropyrans via one-pot Barbier-Prins cyclization of allylbromide with carbonyl compounds promoted by RTILs BPyX/SnX' 2 or BBIMBr/SnBr 2. **Tetrahedron**, v. 62, n. 29, p. 7113-7120, 2006.

Vale ressaltar que nem todo líquido iônico pode levar a formação dos anéis THPs. Um exemplo disso é que Tang⁶⁷ e colaboradores submeteram a reação de Barbier utilizando o líquido iônico [BMIM][BF₄] e o único produto obtido foi o álcool homoalílico com 88% de rendimento. Os produtos provenientes da ciclização de Prins não foram observados (Esquema 12). Essa observação chamou a nossa atenção para um melhor estudo da reação de Barbier-Prins em diferentes condições.

1.4 Líquidos Iônicos

Atualmente os pesquisadores tem estudado o desenvolvimento de tecnologias benignas ao meio ambiente e processos alternativos que minimizem a quantidade de resíduos no final do processo. Esse novo direcionamento vem sendo chamado de Química Verde ou ainda, química limpa⁶⁸. Um dos problemas destacados é em relação aos resíduos de solventes orgânicos voláteis, que são prejudiciais ao meio ambiente.

Uma das rotas exploradas é a substituição de solventes orgânicos “tradicionais” por solventes alternativos. Um desses solventes são os líquidos iônicos, que constituem em uma nova classe de solventes. Os líquidos iônicos são sais formados por cátions orgânicos volumosos e ânions de diferentes tamanhos⁶⁹.

Devido a fortes interações entre os íons, eles não são inflamáveis, não são voláteis, solubilizam compostos orgânicos, inorgânicos e polímeros, além de poder exercer atividade catalítica inesperada⁷⁰. Apesar do fato de os líquidos iônicos serem caros, eles podem ser reciclados várias vezes, tornando uma alternativa atraente para a substituição de solventes orgânicos.

Na literatura podemos encontrar artigos abordando a aplicação desses líquidos em catálise. Uma das primeiras reações que se utilizou os Líquidos Iônicos

⁶⁷ TANG, L., DING, L., CHANG, W. X., LI, J. SnCl₂-mediated carbonyl allylation of aldehydes and ketones in ionic liquid. **Tetrahedron letters**, v. 47, n. 3, p. 303-306, 2006.

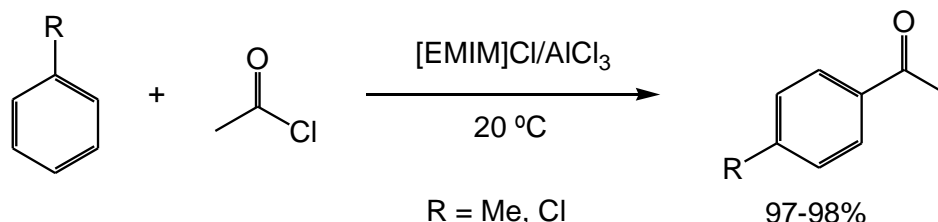
⁶⁸ LENARDÃO, E. J., FREITAG, R. A., DABDOUB, M. J., BATISTA, A. C. F., SILVEIRA, C. D. C. Green chemistry: the 12 principles of green chemistry and its insertion in the teach and research activities. **Química Nova**, v. 26, n. 1, p. 123-129, 2003.

⁶⁹ SEDDON, K. R.; HOLBREY, J. D. Ionic liquids. **Clean Products and Processes**, v. 1, p. 223-236, 1999.

⁷⁰ OLIVIER-BOURBIGOU, H.; MAGNA, L.; MORVAN, D. Ionic liquids and catalysis: Recent progress from knowledge to applications. **Applied Catalysis A: General**, v. 373, n. 1, p. 1-56, 2010.

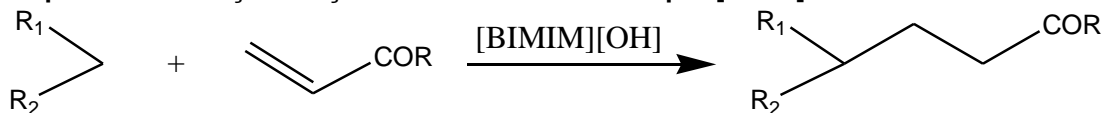
foram as reações de acilação e alquilação de Friedel-Crafts. Earle e colaboradores⁷¹ obtiveram bons rendimentos para a reação de acilação de compostos aromáticos utilizando o sistema [EMIM]Cl-AlCl₃ conforme esquema 13.

Esquema 13 - Acilação de Friedel-Crafts do composto clorobenzeno com AcCl em [EMIM]Cl-AlCl₃



Os líquidos iônicos são eficientes como catalisadores em reações. No trabalho de Ranu e colaboradores⁷² é relatado o líquido iônico [BMIM][OH] na reação de adição de Michael. Essa reação é tradicionalmente catalisada por uma variedade de ácidos de Lewis⁷³. Nesse trabalho o líquido iônico [BMIM][OH] promove eficientemente a adição de Michael de compostos 1,3-dicarbonílicos, ciano ésteres e nitro alcanos a uma variedade de cetonas conjugadas, ésteres carboxílicos e nitrilos sem outro catalisador e solvente (Esquema 14).

Esquema 14 - Reação Adição de Michael Catalisada por [BMIM]OH



R, R₁, R₂ = COMe, CO₂Et, CN, CH₃CH₂NO₂

85-95%

⁷¹ EARLE, M., SEDDON, K., & ADAMS, C. Friedel–Crafts reactions in room temperature ionic liquids. **Chemical communications**, n. 19, p. 2097-2098, 1998.

⁷² RANU, B. C.; BANERJEE, S. Ionic liquid as catalyst and reaction medium. The dramatic influence of a task-specific ionic liquid, [bmim] OH, in michael addition of active methylene compounds to conjugated ketones, carboxylic esters, and nitriles. **Organic letters**, v. 7, n. 14, p. 3049-3052, 2005.

⁷³ SHIMIZU, K. I., MIYAGI, M., KAN-NO, T., KODAMA, T., KITAYAMA, Y. Fe 3+-exchanged fluorotetrasilic mica as an active and reusable catalyst for Michael reaction. **Tetrahedron letters**, v. 44, n. 40, p. 7421-7424, 2003.

Capítulo 2:

Objetivos

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

O objetivo geral do trabalho é o desenvolvimento de novos protocolos para a síntese de cianoidrinas e de anéis tetraidropirânicos, utilizando catalisadores a base de lantanídeos e líquidos iônicos respectivamente.

2.2 Objetivos Específicos

- Desenvolver uma metodologia otimizada para aplicação da MOF $[\text{Eu}_2(\text{MELL})(\text{H}_2\text{O})_6]$ como catalisador na reação de cianossililação do benzaldeído sob diversas condições;
- Aplicar a metodologia otimizada na síntese de uma grande variedade de cianoidrinas com substituintes estruturalmente importantes utilizando a MOF $[\text{Eu}_2(\text{MELL})(\text{H}_2\text{O})_6]$ como catalisador;
- Investigar o potencial para reciclagem e reutilização da MOF $[\text{Eu}_2(\text{MELL})(\text{H}_2\text{O})_6]$;
- Utilizar o líquido iônico $[\text{BMIM}][\text{PF}_6]$ como viabilizador na obtenção de compostos tetraidropiranos 2,4,6-trissubstituídos meso em uma única etapa, utilizando as condições de Barbier como partida e otimizar parâmetros reacionais;
- Aplicar a metodologia otimizada, nas condições de Barbier, vislumbrando a obtenção de compostos tetraidropiranos 2,4,6-trissubstituídos meso estruturalmente variáveis;
- Investigar o potencial para reciclagem e reutilização do líquido iônico $[\text{BMIM}][\text{PF}_6]$ na reação de Barbier-Prins;
- Realizar experimentos para tentar propor um mecanismo de atuação do líquido iônico $[\text{BMIM}][\text{PF}_6]$ na reação Barbier-Prins.

Capítulo 3:

Resultados e

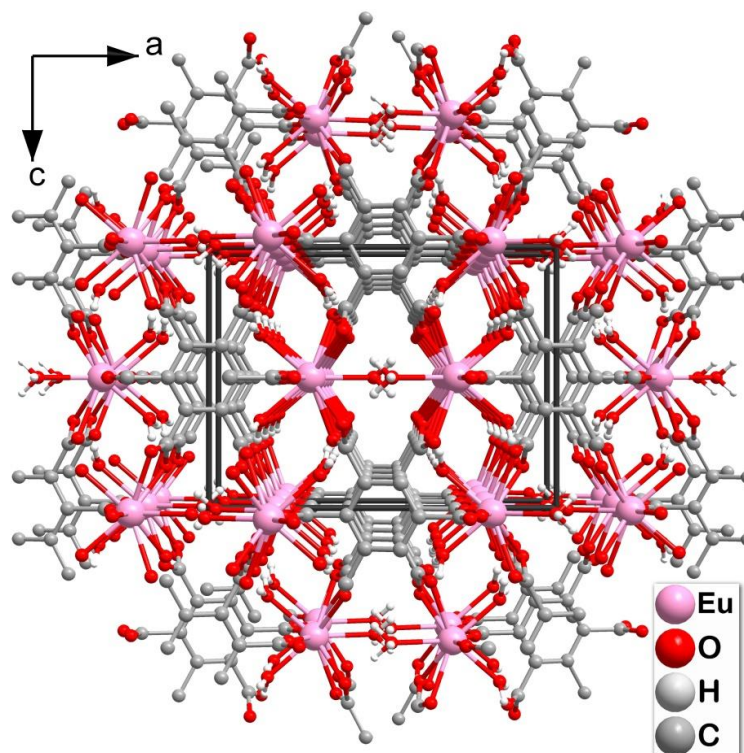
Discussão

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Síntese de Cianoidrinas

Esse estudo consiste na aplicação do catalisador MOF de európio $[\text{Eu}_2(\text{MELL})(\text{H}_2\text{O})_6]$ (**1**)⁷⁴ na reação de cianossililação de aldeídos. A estrutura do catalisador (**1**) é basicamente uma estrutura tridimensional (Figura 6) com um sistema unidimensional de canal paralelo ao eixo b ⁷⁵.

Figura 6 - Estrutura tridimensional da $[\text{Eu}_2(\text{MELL})(\text{H}_2\text{O})_6]$ (**1**), vista ao longo do eixo b ⁷⁶.



Fonte: BATISTA, et. al., 2013.

⁷⁴ Esse catalisador foi cedido pelo professor Dr. Severino Alves Júnior do Departamento de Química Fundamental da UFPE (Universidade Federal de Pernambuco).

⁷⁵ RODRIGUES, M. O., PAZ, F. A. A., FREIRE, R. O., DE SÁ, G. F., GALEMBECK, A., MONTENEGRO, M. C., ALVES JÚNIOR, S. Modeling, structural, and spectroscopic studies of lanthanide-organic frameworks. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 113, n. 36, p. 12181-12188, 2009.

⁷⁶ BATISTA, P. K., ALVES, D. J., RODRIGUES, M. O., DE SÁ, G. F., JUNIOR, S. A., VALE, J. A. Tuning the catalytic activity of lanthanide-organic framework for the cyanosilylation of aldehydes. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 379, p. 68-71, 2013.

Tabela 1 – Otimização das condições reacionais da síntese de cianoidrinas utilizando o benzaldeído (2) e o TMSCN (3), catalisadas por $[Eu_2(MELL)(H_2O)_6]$ (1): quantidade e ativação do catalisador

de 180 minutos quando comparados aos resultados com tolueno (Entradas 2, 3 e 4). Em acetonitrila (Entrada 4), um aumento na taxa de reação foi observado com a conversão completa do substrato em 60 minutos à temperatura ambiente. O tempo e o rendimento da reação foram maiores do que os obtidos utilizando $[\text{Nd}(\text{BTC})(\text{H}_2\text{O})]^{78}$ ou $\text{Eu}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ como catalisador. Solventes próticos polares, tais como água e álcool etílico (Entradas 5 e 6), interferem na reação, porque inibem a ação do catalisador por formação de ligações de hidrogênio com o substrato⁷⁹. Os resultados mostraram que a melhor condição para a reação de cianossililação do benzaldeído é quando adiciona 10 mg de $[\text{Eu}_2(\text{MELL})(\text{H}_2\text{O})_6]$ (1) pré-aquecido em acetonitrila (Entrada 4). Portanto, esta condição foi estendida para reações de outros aldeídos. Os resultados estão resumidos na Tabela 3.

Tabela 3 – Reação de cianossililação entre aldeídos e o TMSCN (3) catalisada por (1) ativado.

$\text{RCHO} \xrightarrow[\text{MOF, acetonitrila, t.a.}]{\text{TMSCN}} \text{R}-\text{CH}(\text{OTMS})-\text{CN}$			
Composto	R	Tempo (h)	Conversão do Substrato (%)
5	2-Naftil	5	83
6	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	3	93
7	4-Br-C ₆ H ₄	3	92
8	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	6	75
9	4-OH-C ₆ H ₄	3	95
10	2-OH-C ₆ H ₄	6	83
11	2-Piridil	3	62
12	2-Furfuril	1	100
13	5-NO ₂ -2-furfuril	3	85

⁷⁸ GUSTAFSSON, M.; BARTOSZEWICZ, A.; MARTÍN-MATUTE, B.; SUN, J.; GRINS, J.; ZHAO, T.; LI, Z.; ZHU, G.; ZOU, X.; A Family of Highly Stable Lanthanide Metal– Organic Frameworks: Structural Evolution and Catalytic Activity. **Chemistry of Materials**, v. 22, n. 11, p. 3316-3322, 2010.

⁷⁹ SAPCHENKO, S. A.; SAMSONENKO, D. G.; FEDIN, V. P.; BOLDOG, I.; DOMASEVICH, K. V. Coordination polymer with the framework structure $[\text{Zn}_2(\text{DMA})(\text{Atc})] \cdot \text{DMA}$: Synthesis, structure, and properties. **Russian Journal of Coordination Chemistry**, v. 37, n. 2, p. 100-106, 2011.

Tabela 3 – (continuação) Reação de cianossililação entre aldeídos e o TMSCN (3) catalisada por (1) ativado.

Composto	R	Tempo (h)	Conversão do Substrato (%)
14	Pentil	3	65
15	Etil	3	99
16	Piperonil	3	69

Condições gerais: benzaldeído (0,125 mmol), TMSCN (0,25 mmol), MOF ativada (10 mg), acetonitrila (3,0 mL – 57,44 mmol), temperatura ambiente, as conversões de aldeídos para OTMS-cianidrinás foram determinados por análise GC em relação ao dodecano como padrão interno.

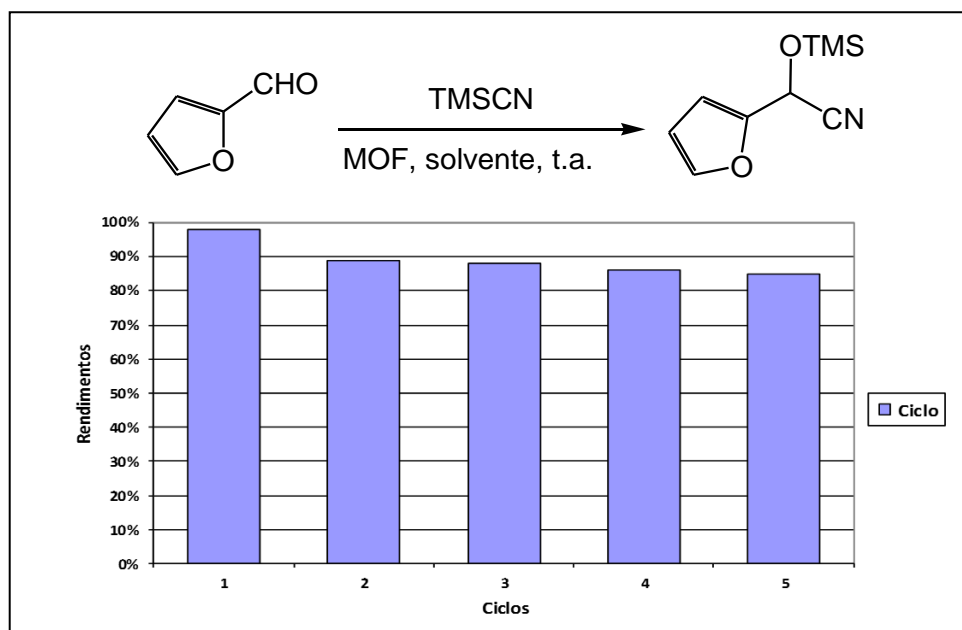
Tal como observado na Tabela 3, uma grande variedade de aldeídos podem ser convertidos para a correspondente O-trimetilsililcianidrina com bons rendimentos à temperatura ambiente. O catalisador LnMOF (**1**) exibiu uma eficácia similar para a conversão de aldeídos que contêm grupos de ativação e de desativação (Tabela 3, os compostos **6-9**). Para o composto **6**, o tempo de reação e rendimento foram maiores que os obtidos utilizando $[Tb(TCA)]^{80}$ a 4 h e a conversão de 47%. Comportamento semelhante foi observado para a conversão de aldeídos alifáticos (Tabela 3, compostos **14-16**). Além disso, nenhuma reação de polimerização ou de decomposição do furfural foram detectadas (composto **12**). Em compostos semelhantes, o rendimento de compostos *orto*-substituído é mais baixo do que os compostos *para*-substituídos. O 4-hidroxibenzaldeído é convertido (95%) no produto correspondente em apenas 3 horas (composto **9**), enquanto que o 2-hidroxibenzaldeído é convertido no produto (composto **10**) correspondente em apenas 6 horas, com um rendimento de 83%.

Investigou-se também o potencial para reciclagem e reutilização de $[Eu_2(MELL)(H_2O)_6]$ na reação de adição entre o TMSCN e o 2-furfural. O catalisador foi reutilizado sem tratamento prévio (somente filtração foi realizado após a reação anterior), e descobrimos que o $[Eu_2(MELL)(H_2O)_6]$ (**1**) ativado poderia ser reciclado e reutilizado pelo menos cinco vezes consecutivas, praticamente sem perda de atividade, rendimentos de reação e sem comprometer a pureza do produto. Dessa

⁸⁰ WU, P.; WANG J.; LI, Y.; HE, C.; XIE, Z.; DUAN C. Luminescent Sensing and Catalytic Performances of a Multifunctional Lanthanide-Organic Framework Comprising a Triphenylamine Moiety. **Advanced Functional Materials**, v. 21, n. 14, p. 2788-2794, 2011.

forma obtivemos a O-trimetilsililcianidrina com 98%, 89%, 88%, 86% e 85% para os primeiro, segundo, terceiro, quarto e quinto ciclos, respectivamente (Figura 7).

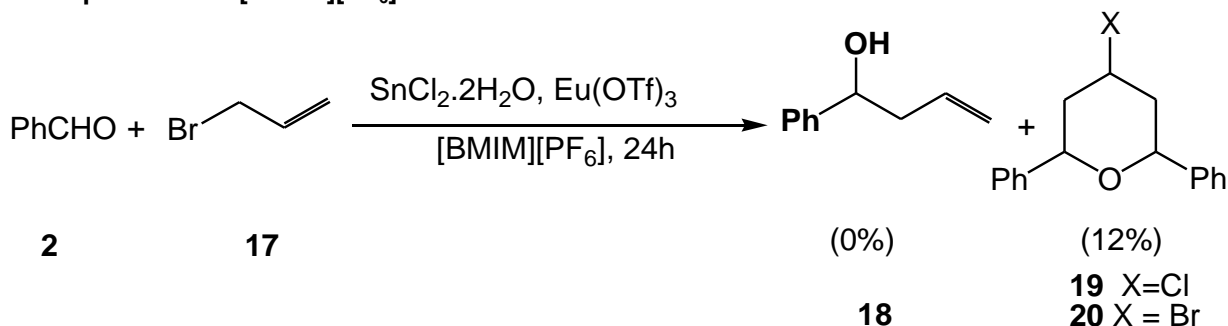
Figura 7 - Reciclagem do $[\text{Eu}_2(\text{MELL})(\text{H}_2\text{O})_6]$ (1) na reação entre 2-furfural e TMSCN (3) à temperatura ambiente



3.2 Síntese de Tetraidropiranos

O trabalho iniciou-se com o estudo para teste de aplicação de catalisadores a base de triflatos de lantanídeo na reação de Barbier, usando como solvente o líquido iônico (LI) hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazólio [BMIM][PF₆], e seguindo a metodologia desenvolvida por Slaton e colaboradores⁸¹ (Esquema 15).

Esquema 15 - Reação entre o benzaldeído (1) e o brometo de alila (2) na presença de $\text{Eu}(\text{OTf})_3$ em Líquido Iônico $[\text{BIMIM}][\text{PF}_6]$

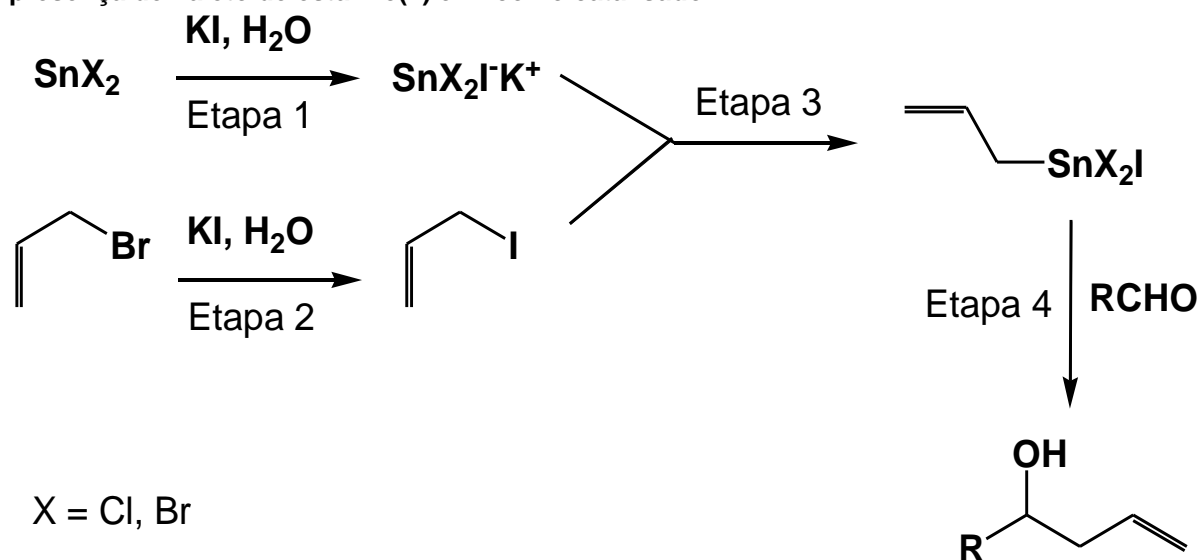


Condições: brometo de alila (0,502 mmol), benzaldeído (0,334 mmol), $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,499 mmol), $\text{Eu}(\text{OTf})_3$ (0,033 mmol), $[\text{BMIM}][\text{PF}_6]$ (2,429 mmol), temperatura ambiente, 24 h.

⁸¹ SLATON, R.; PETRONE, A.; MANCHANAYAKAGE, R. Tin mediated Barbier type allylation in ionic liquids. **Tetrahedron Letters**, v. 52, n. 39, p. 5073-5076, 2011.

Segundo Houllémare⁸², o KI acelera a reação de Barbier para a obtenção do álcool homoalílico (Esquema 17). Nesse caso, o SnCl_2 reage com KI, formando uma solução vermelho alaranjada referente ao KSnCl_2I (Etapa 1). A formação do KSnCl_2I é muito rápida, tornando a reação de hidrólise parcial do SnCl_2 uma reação secundária. Posteriormente, ocorre a formação do iodeto de alila (Etapa 2), fazendo com que a coloração alaranjada desapareça e ocorra a formação do alilestanho (Etapa 3). Por fim, este intermediário reage com o aldeído formando o álcool homoalílico (Etapa 4).

Esquema 17 – Rota sintética do álcool homoalílico a partir de brometo de alila e aldeído na presença de haleto de estanho(II) e KI como catalisador



Fonte: Adaptado de HOULLEMARE et al., 1997.

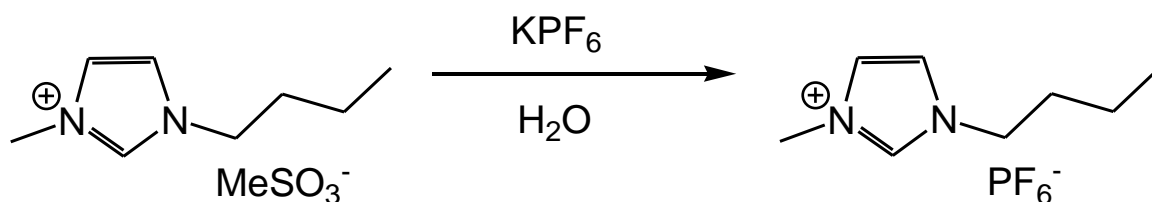
Os líquidos iônicos derivados do cátion 1,3-dialquilimidazólio associados a vários ânions estão entre a classe mais investigada⁸³. O líquido iônico $[\text{BMIM}][\text{PF}_6]$ foi escolhido, pois é um dos líquidos iônicos que vem sendo utilizado a base de imidazólio sem contaminação de haletos, proveniente de sua preparação. Líquidos iônicos contendo contaminantes halogenados são problemáticos, pois o teor de haleto pode afetar seriamente a sua utilidade como solvente para uma determinada reação química.⁸⁴ Além disso, é um LI seguro, ambientalmente amigável, imiscível com água e especialmente para a reação Barbier-Prins não existem discussões experimentais acerca da sua participação.

⁸³ WILKES, JOHN S. A short history of ionic liquids—from molten salts to neoteric solvents. **Green Chemistry**, v. 4, n. 2, p. 73-80, 2002.

⁸⁴ VILLAGRÁN, C., DEETLEFS, M., PITNER, W. R., HARDACRE, C. Quantification of halide in ionic liquids using ion chromatography. **Analytical chemistry**, v. 76, n. 7, p. 2118-2123, 2004.

Cassol e colaboradores⁸⁵ descrevem um método simples para a preparação de líquido iônico livre de haletos com 1,3-dialquilimidazólio associado com o PF_6^- , conforme esquema 18. Os ânions alcanossulfonato podem ser facilmente substituídos pelo PF_6^- através de uma simples reação do sal KPF_6 em água à temperatura ambiente, extraída com diclorometano, filtração através de uma coluna de alumina e evaporação do solvente.

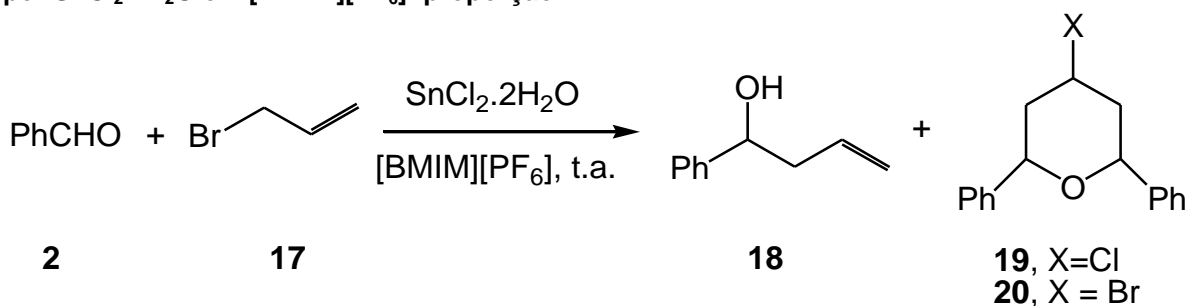
Esquema 18 - Síntese do Líquido Iônico [BMIM][PF_6]



Diante desses resultados, investigou-se o comportamento dessa reação utilizando o LI [BMIM][PF_6], variando parâmetros para otimização da reação. A Tabela 4 mostra a reação entre o benzaldeído, o brometo de alila e o cloreto de estanho dihidratado sob o protocolo de Barbier, utilizando o líquido iônico [BMIM][PF_6] como meio reacional em diferentes condições. O primeiro teste foi realizado utilizando-se um pequeno excesso de brometo de alila em relação ao benzaldeído. Como resultado deste teste, observou-se que o álcool homoalílico não foi formado e os tetraidropiranos foram formados na proporção 92:8 (Cl:Br), entretanto, com baixa conversão (Entrada 1, Tabela 4). O primeiro parâmetro a ser investigado nessa reação foi a variação da quantidade de brometo de alila na reação de Barbier-Prins (Tabela 4)

⁸⁵ CASSOL, C. C., EBELING, G., FERRERA, B., DUPONT, J. A Simple and Practical Method for the Preparation and Purity Determination of Halide-Free Imidazolium Ionic Liquids. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 348, n. 1-2, p. 243-248, 2006.

Tabela 4 – Otimização da reação entre o benzaldeído (2) e o brometo de alila (17) promovida por $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ em $[\text{BMIM}][\text{PF}_6]$: proporção 2:17



Entrada	Ácido de Lewis	Proporção 2:17 (%)	Conversão ^e (%)	Proporção 18:19:20 (%)
1 ^a	$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1 : 1.5	12	(0:92:8)
2 ^b	$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1 : 3	51	(0:84:16)
3 ^c	$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1 : 4	94	(0:73:27)
4 ^d	$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1 : 6	92	(0:69:31)

Condições gerais: benzaldeído (0,334 mmol), $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,499 mmol), $[\text{BMIM}][\text{PF}_6]$ (2,429 mmol), temperatura ambiente. ^a Brometo de alila (0,502 mmol), tempo de reação: 24 h. ^b Brometo de alila (1,005 mmol), tempo de reação: 24 h. ^c Brometo de alila (1,340 mmol); tempo de reação: 8 h. ^d Brometo de alila (2,010 mmol); tempo de reação: 8 h. ^e Determinada por GC/FID.

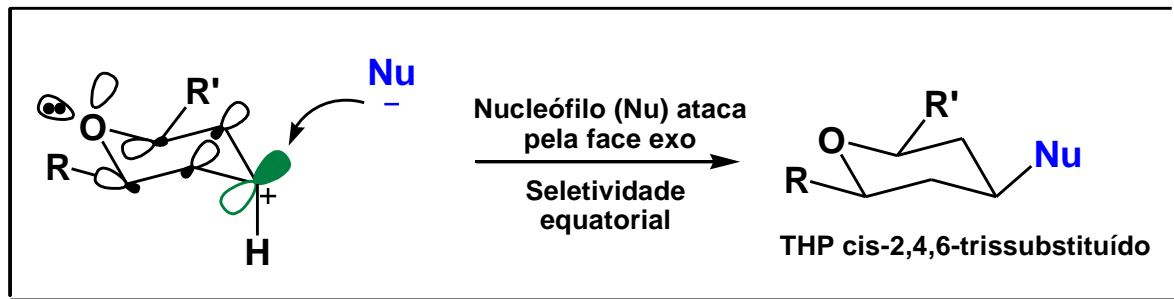
Como pode ser visto na Tabela 4, apenas a mistura de produtos tetraidropiranos (**19** e **20**) foi observada. Verificou-se que o melhor resultado obtido foi o da entrada 3, quando a quantidade do brometo de alila foi 4 equivalentes para 1 equivalente do benzaldeído, com a conversão de 94% dos produtos tetraidropiranos (**19,20**). Isso se deve, provavelmente, à perda por evaporação do brometo de alila durante a reação, tendo em vista que esse reagente apresenta elevada pressão de vapor (340 mmHg a 25°C).

Através de estudos teóricos, Alder e colaboradores⁸⁶ concluíram que na reação de Ciclização de Prins ocorre uma elevada seletividade na configuração 2,4,6-cis. Esse mecanismo atribui o favorecimento do composto 2,4,6-cis por conta da geometria do intermediário catiônico formado na reação de Ciclização de Prins. A estabilidade do sistema é atribuída, de acordo com Alder⁸⁶, à interação entre um par de elétrons n do oxigênio com dois pares de elétrons σ (um em cada uma das ligações C-C do anel cíclico) e o orbital p do carbocátion, obtendo-se produtos 2,4,6-

⁸⁶ ALDER, R. W., HARVEY, J. N., OABLEY, M. T., Aromatic 4-tetrahydropyranyl and 4-quinuclidinyl cations. Linking prins with Cope and Grob. **Journal of the American Chemical Society**, v. 124, n. 18, p. 4960-4961, 2002.

tri-equatorial, pois a geometria favorece o ataque nucleofílico pela face exo (Figura 8).

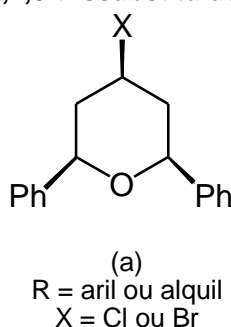
Figura 8 - Modelo de Alder para captura nucleofílica no C₄ na ciclização de Prins



Fonte: Adaptado de GRECO et al., 2013.

Para todos os compostos tetraidropiranos 2,4,6-trissubstituídos meso foi obtido o composto cis (Figura 9). As estruturas dos compostos foram confirmadas por comparação com os dados da literatura⁸⁷, em que os tetraidropiranos obtidos seguiram os mesmos padrões para os dados de deslocamento químico e das constantes de acoplamento do RMN ¹H.

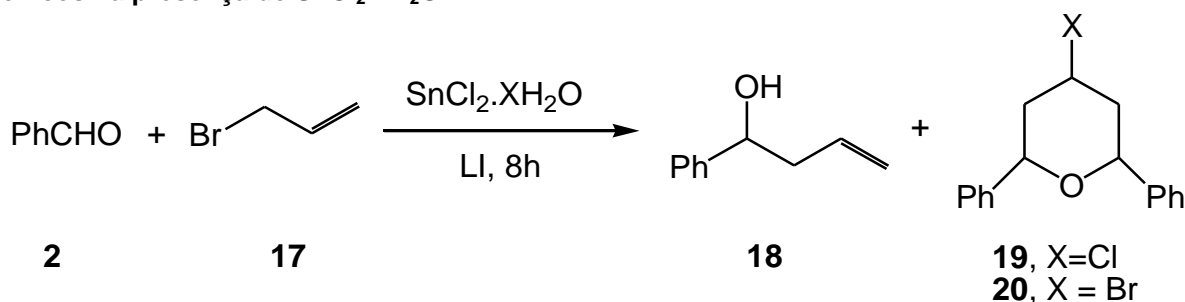
Figura 9 - Composto Tetraidropirano 2,4,6-trissubstituído meso



Com as condições de reação já otimizadas utilizando o [BMIM][PF₆], realizou-se a mesma reação com outros dois líquidos iônicos, variando apenas o ânion, [CF₃CO₂⁻] e [CF₃SO₂⁻] e os resultados dessa reação em cinco diferentes líquidos iônicos com o SnX₂.XH₂O estão mostrados na Tabela 5.

⁸⁷ SILVA, F. P. L., SABINO, J. R., MARTINS, F. T., VASCONCELLOS, M. L. A. A. Diastereoselective syntheses via Prins cyclization, crystal structures determination and theoretical studies of cis-2, 6-diphenyl-4-hydroxytetrahydropyran and analogues. **Journal of Molecular Structure**, v. 1036, p. 478-487, 2013.

Tabela 5 - Reação do benzaldeído (2) com o brometo de alila (17) em diferentes líquidos iônicos na presença de $\text{SnCl}_2 \cdot \text{XH}_2\text{O}$



Entrada	Líquido Iônico	Rendimento	Proporção ^d (18:19:20)%
1	[BIMIM][BF ₄] ⁶⁷	88	(100:0:0)
2	[BPy][Br] ⁶⁶	77	(0:76:24)
3 ^a	[BIMIM][PF ₆]	75	(0:73:27)
4 ^a	[BIMIM][CF ₃ CO ₂]	48	(100:0:0)
5 ^a	[BIMIM][CF ₃ SO ₃]	85	(100:0:0)

^a Brometo de alila (1,340 mmol), benzaldeído (0,334 mmol), SnCl₂·2H₂O (0,499 mmol), BMIM][PF₆] (2,4 mmol), temperatura ambiente, 8 h. ^dDeterminada por GC/FID.

Como podemos observar na Tabela 5, os compostos tetraidropiranos foram obtidos utilizando ânion PF_6^- combinado com o cátion [BMIM] (Entrada 3), apresentando resultado semelhante ao trabalho de Wang e colaboradores⁶⁶ (Entrada 2). Tang e colaboradores⁶⁷ obtiveram o álcool homoalílico (**18**) utilizando o líquido [BMIM][BF_4] (Tabela 5, Entrada 1). Apesar das condições reacionais da entrada 1, Tabela 5 serem diferentes das utilizadas nesse trabalho, também realizamos essa mesma reação nas condições da entrada 3, e os resultados mostraram comportamento semelhante ao encontrado pelos autores, ou seja apenas o álcool homoalílico foi obtido. O uso de [BMIM][CF_3CO_2] (Tabela 5, Entrada 4) e [BMIM][CF_3SO_3] (Tabela 5, Entrada 5) comportaram-se como o [BMIM][BF_4] e levaram a formação exclusiva do álcool homoalílico (**18**) com rendimentos de 48% e 82% respectivamente.

A miscibilidade dos líquidos iônicos com a água pode variar apenas trocando o ânion. Os líquidos iônicos do cátion [BMIM] contendo os ânions Br^- , CF_3COO^- , CF_3SO_3^- são altamente solúveis em água, enquanto que os ânions PF_6^- e $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{N}^-$ são insolúveis⁸⁸.

⁸⁸ WASSERSCHIED, Peter; KEIM, Wilhelm. Ionic liquids—new “solutions” for transition metal catalysis. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 39, n. 21, p. 3772-3789, 2000.

⁸⁹ MARUMOTO, SHINJI et al. Synthesis of (-)-centrolobine by prins cyclizations that avoid racemization. **Organic letters**, v. 4, n. 22, p. 3919-3922, 2002.

Muitos metais são considerados eficazes na reação de Barbier em meio aquoso como o zinco e o estanho, em contrapartida, a utilização de metais de valência zero provocam alguns problemas, tais como: difícil agitação da mistura reacional quando uma grande quantidade de metal é usada; metais de valência zero são muito reativos e subprodutos podem ser produzidos na reação; a precipitação de óxido do metal ou de hidróxido na superfície do metal pode retardar ou parar a reação e, nestes casos, co-solventes podem ser usados nessas reações⁹⁰. Portanto, testamos a reação com esses metais utilizando o [BMIM][PF₆] no intuito de minimizar alguns desses problemas. Entretanto, como podemos observar na tabela 6, tanto a reação com Zn metálico quanto com Sn metálico, tratados previamente, não levaram à formação de nenhum dos produtos **18**, **19** e **20** (Entradas 1 e 2).

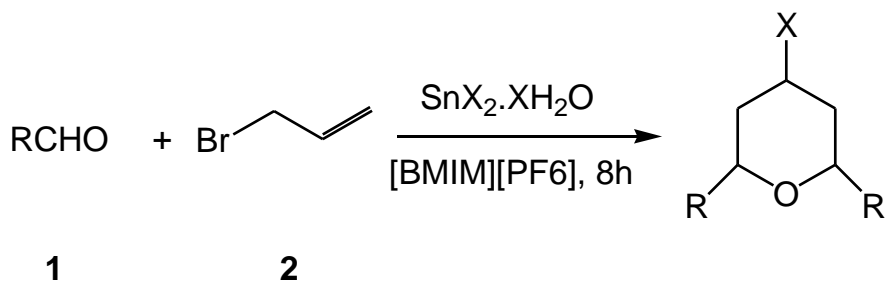
Os sais SnCl₄ e AlCl₃ foram testados nas condições da reação de Barbier (em conjunto com SnCl₂), no intuito de atuarem como ácidos de Lewis e acelerarem a reação. Não foi observada nenhuma influência no rendimento da reação, nem no tempo reacional com a adição dos determinados sais (Entradas 3, 4 e 5, Tabela 6). Vale a pena ressaltar que observou-se uma pequena seletividade na formação do produto com o cloro na posição 4. Na entrada 4, Tabela 6, pode-se observar a formação de 82% do THP clorado e 18% do THP bromado. Na entrada 5, Tabela 6 podemos observar a formação de 83% do composto THP clorado e 17% do THP bromado. Enquanto que na entrada 3, tabela 6 temos a proporção de 73% do THP clorado e 27% do THP bromado.

Na reação entre os compostos (**2**) e (**17**) utilizando o SnCl₂.2H₂O ocorreu a formação dos THP (**19**) e (**20**). Esses resultados apontam que o átomo de halogênio na posição 4 dos tetraidropiranos formados se origina do brometo de alila (**17**) e do SnCl₂.2H₂O utilizados. Então, repetimos a reação substituindo o SnCl₂.2H₂O por SnBr₂ (Entrada 6, Tabela 6). Essa substituição levou à formação exclusiva do composto tetraidropirano (**20**) com excelente rendimento.

Na próxima etapa, aplicamos as melhores condições de reação estabelecidas no estudo para outros aldeídos contendo grupos doadores e retiradores de elétrons, bem como um aldeído alifático. Foi estudada a reação com SnCl₂.2H₂O e SnBr₂ para diversos aldeídos e os resultados estão mostrados na Tabela 7.

⁹⁰ TAN, X. H., HOU, Y. Q., HUANG, C., LIU, L., GUO, Q. X., SnCl₂-mediated carbonyl allylation in fully aqueous media. **Tetrahedron**, v. 60, n. 29, p. 6129-6136, 2004.

Tabela 7 - Reação dos aldeídos com o brometo de alila (2) promovida por [BMIM][PF₆], SnX₂.XH₂O



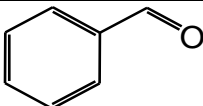
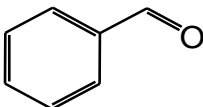
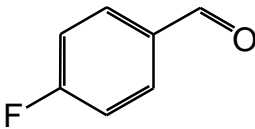
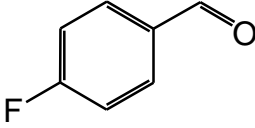
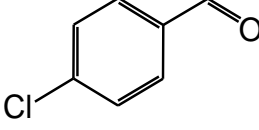
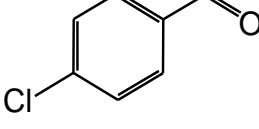
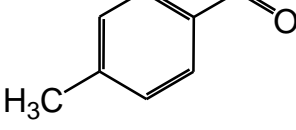
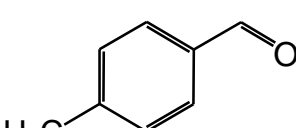
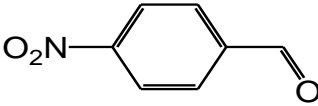
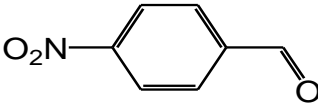
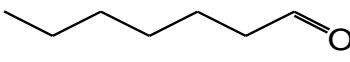
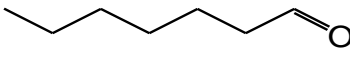
Entrada	Aldeído	SnX ₂ .XH ₂ O	Rendimento Isolado (%)	Proporção ^c (X=Cl:X=Br)%
1 ^a		SnCl ₂ .2H ₂ O	75%	19:20 (73:27)
2 ^a		SnBr ₂	73%	19:20 (0:100)
3 ^a		SnCl ₂ .2H ₂ O	71%	21:22 (63:37)
4 ^a		SnBr ₂	71%	21:22 (0:100)
5 ^a		SnCl ₂ .2H ₂ O	71%	23:24 (62:38)
6 ^a		SnBr ₂	72%	23:24 (0:100)
7 ^a		SnCl ₂ .2H ₂ O	60%	25:26 (65:35)
8 ^a		SnBr ₂	60%	25:26 (0:100)

Tabela 7 – (continuação) Reação dos aldeídos com o brometo de alila (2) promovida por [BMIM][PF₆], SnX₂.XH₂O

9 ^b		SnCl ₂ .2H ₂ O	40%	27:28 (65:35)
10 ^b		SnBr ₂	40%	27:28 (0:100)
11 ^a		SnCl ₂ .2H ₂ O	60%	29:30 (60:40)
12 ^a		SnBr ₂	60%	29:30 (0:100)

Condições gerais: brometo de alila (1,340 mmol), benzaldeído (0,334 mmol), fontes metálicas (0,499 mmol), [BMIM][PF₆] (2,429 mmol), 8 h. ^a temperatura ambiente, ^b 60°C. ^c Determinado por GC/FID.

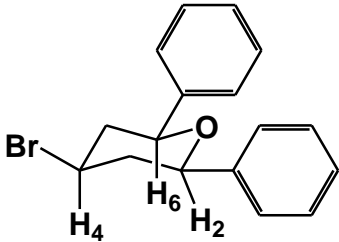
Em geral, as reações com aldeídos aromáticos com grupos eletroatratores (Entradas 3-6) e grupos eletrodoadores (Entradas 7, 8) na posição 4 apresentaram bons rendimentos, semelhantes da reação com o aldeído aromático, sem qualquer substituinte (Entradas 1-2). No entanto, a reação com 4-NO₂-benzalaldeído (Entrada de 9, 10) apresentou um rendimento mais baixo do que os outros. Observou-se a reação por 48 horas à temperatura ambiente e não houve formação de nenhum produto. Posteriormente, repetiu-se a reação com aquecimento e obteve-se um rendimento de 40%. No trabalho de Slaton e colaboradores,⁸¹ que realizaram a reação de alilação do 4-NO₂ benzaldeído, verifica-se que o rendimento do álcool homoalílico é inferior às reações que utilizam outros substituintes. Supostamente o rendimento da reação é diminuído porque o intermediário derivado do álcool homoalílico está em pequena quantidade.

As reações do aldeído alifático (entradas 11, 12, Tabela 7) apresentaram um comportamento semelhante para os aldeídos aromáticos (entradas 1-8, Tabela 7). Quando o átomo de halogênio do composto alílico e o sal promotor da reação de Barbier são diferentes, dois compostos tetraidropiranos 2,4,6-trissubstituídos meso foram formados (entradas 1, 3, 5, 7, 9, 11, Tabela 7). Além disso, os compostos com

o átomo de cloro como substituinte na posição 4 foram obtidos em grande proporção.

Os compostos tetraidropirânicos foram identificados através da avaliação dos espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C . Os principais dados espectroscópicos do composto (**20**) está sumarizado na Tabela 8.

Tabela 8 - Principais dados espectroscópicos do composto 20

Composto	RMN ^1H	RMN ^{13}C
 <p style="text-align: center;">20</p>		145,13, 132,34,
	7,35 (m, 10H aromáticos)	131,68, 129,70,
	4,57 (d, $J = 12$ Hz, H_2_{ax} e H_6_{ax})	83,66, 50,08,
	4,44 (m, H_4_{ax})	49,03.
	2,56 (m, H_3_{ax} e H_5_{ax})	
	2,11 (H_3_{eq} e H_5_{eq}).	

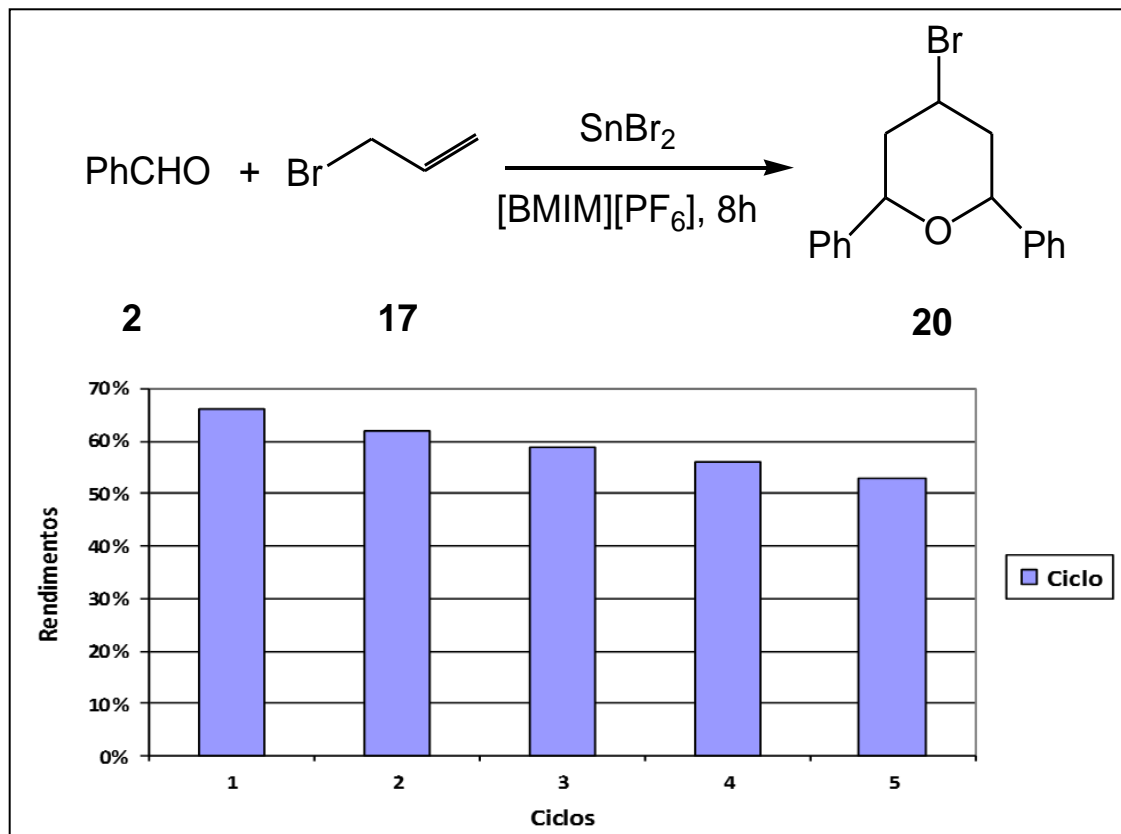
A estrutura do composto (**20**) foi confirmada de acordo com os dados da literatura⁸⁷. Os demais compostos tetraidropiranos seguiram os mesmos padrões. Nos espectros de RMN ^1H dos tetraidropiranos bromados, é possível observar a presença dos multipletos referentes aos anéis aromáticos e a presença dos hidrogênios 2, 4 e 6 axiais, indicando a presença do esqueleto tetraidropirânico.

3.2.1 Reciclagem do Líquido Iônico [BMIM][PF₆]

Pelo fato do LI (líquido iônico), [BMIM][PF₆], escolhido nas nossas reações ser completamente imiscível com água, a sua separação do meio reacional, reciclagem e reutilização são extremamente fáceis de serem executadas. Durante os ciclos, o produto foi isolado com éter dietílico. Em seguida, o líquido iônico [BMIM][PF₆] foi filtrado com diclorometano em coluna de alumina e o solvente foi evaporado. Aplicamos o LI reciclado em cinco ciclos da reação Barbier-Prins nas condições da reação.

No gráfico da Figura 10 é mostrado os rendimentos da reação após o isolamento, purificação e reuso em sequência do LI após 5 ciclos da reação, sem que ocorresse a diminuição significativa no rendimento do tetraidropirano **20**, variando de 66-53%

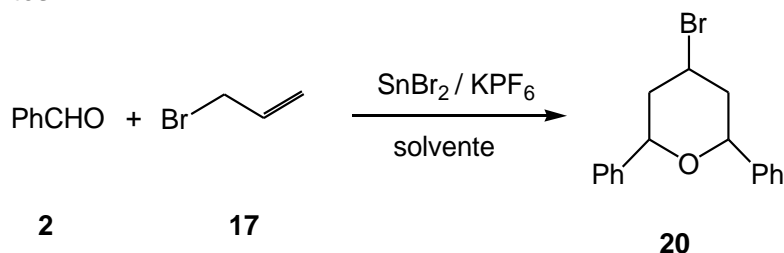
Figura 10 –Reciclagem do Líquido Iônico [BMIM][PF₆] na Reação entre o Benzaldeído (2) e o brometo de alila (17) à temperatura ambiente



3.2.2. Reação de Barbier-Prins em outras condições na presença de KPF₆

Posteriormente substituímos os líquidos iônicos por outros solventes e utilizou-se o sal KPF₆, no intuito de verificar a influência do íon PF₆⁻ na reação. Realizou-se a reação entre o benzaldeído (2) e o brometo de alila (17) presença de SnBr₂ e KPF₆. Para esse estudo resolveu-se verificar como o solvente influencia no rendimento do produto THP (20) (Tabela 9).

Tabela 9 – Reação entre benzaldeído (2) com o brometo de alila (17) utilizando SnBr₂ e KPF₆ em diferentes solventes



Entrada	Solvente	Catalisador	Rendimento Isolado (%)
1 ^a	-	SnBr ₂ / KPF ₆	0%
2 ^b	H ₂ O/0,5 mL	SnBr ₂ /KPF ₆	43%
3 ^c	H ₂ O/10 µL	SnBr ₂ / KPF ₆	63%
4 ^d	Tolueno/0,5 mL	SnBr ₂ / KPF ₆	0%
5 ^e	Etanol/0,5 mL	SnBr ₂ / KPF ₆	31%
6 ^f	Acetonitrila/0,5 mL	SnBr ₂ / KPF ₆	34%
7 ^g	CH ₂ Cl ₂ /0,5 mL	SnBr ₂ / KPF ₆	37%

Condições gerais: brometo de alila (1,340 mmol), benzaldeído (0,334 mmol), SnBr₂ (0,499 mmol), KPF₆ (0,167 mmol), temperatura ambiente. ^a Tempo de reação: 48 h. ^b Água (27,671 mmol), Tempo de reação: 48 h. ^c Água (0,553 mmol), Tempo de reação: 8 h. ^d Tolueno (4,721 mmol), Tempo de reação: 48 h. ^e Etanol (8,565 mmol), Tempo de reação: 48 h. ^f Acetonitrila (9,574 mmol), Tempo de reação: 48 h. ^g Diclorometano (7,810 mmol), Tempo de reação: 48 h.

Obteve-se o composto (**20**) com 43% de rendimento quando se utilizou 0,5 mL de água (Tabela 9, Entrada 2). Entretanto, verificou-se que a proporção de conversão do produto é aumentada quando se diminui a quantidade de água (Tabela 9, Entradas 3). Todavia, ao se eliminar o solvente (água) a reação não se processou, sugerindo que a água participa da reação (Tabela 9, Entrada 1). A água deve fornecer energia necessária para que ocorra a dissociação do KPF₆.

Repetimos a reação utilizando o KPF₆ com outros solventes, tais como acetonitrila e diclorometano que são solventes polares apróticos, etanol como solvente polar prótico e tolueno como solvente apolar (Tabela 9, Entrada 4-7). Entretanto, não se obteve bons rendimentos com esses solventes. Na reação com o tolueno (Entrada 4) não se obteve nenhum produto. Nas reações com etanol (Entrada 5), acetonitrila (Entrada 6) e diclorometano (Entrada 7) os rendimentos foram bem parecidos, em torno de 30%. Isso sugere que a solubilidade do KPF₆ é relevante para que a reação ocorra, justificando a diferença entre essa reação em

água e nos demais solventes. Além disso, como os halogenetos são predominantemente solúveis em água, a reação nesse solvente facilita a etapa final.

Através dos experimentos apresentados na Tabela 9, verificou-se que o sal KPF_6 é um reagente importante na reação de Barbier-Prins em meio aquoso, com o melhor resultado obtido quando apenas 10 μL de água foram utilizados como solvente da reação (Entrada 3). Então foi necessário investigar se o sal de KPF_6 atuava na reação de Barbier ou na reação de Ciclização de Prins. Para isso, realizou-se outros testes (Tabela 10) para investigar o desempenho de KPF_6 e SnBr_2 na reação de ciclização de Prins entre o álcool homoalílico (**18**) e o benzaldeído (**2**).

Tabela 10 - Reação do benzaldeído (2**) com o álcool homoalílico (**18**) promovido por SnBr_2**

$\text{PhCHO} + \text{Ph-CH(OH)-CH}_2\text{-CH=CH}_2 \xrightarrow[\text{H}_2\text{O}]{\text{Condições}} \text{Ph-CH(Br)-CH}_2\text{-CH(Ph)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ph}$

2 **18** **20**

Entrada ^a	Condições	Rendimento Isolado (%)
1 ^a	$\text{SnBr}_2 / \text{KPF}_6$	78%
2 ^b	SnBr_2	77%
3 ^c	KPF_6	0%

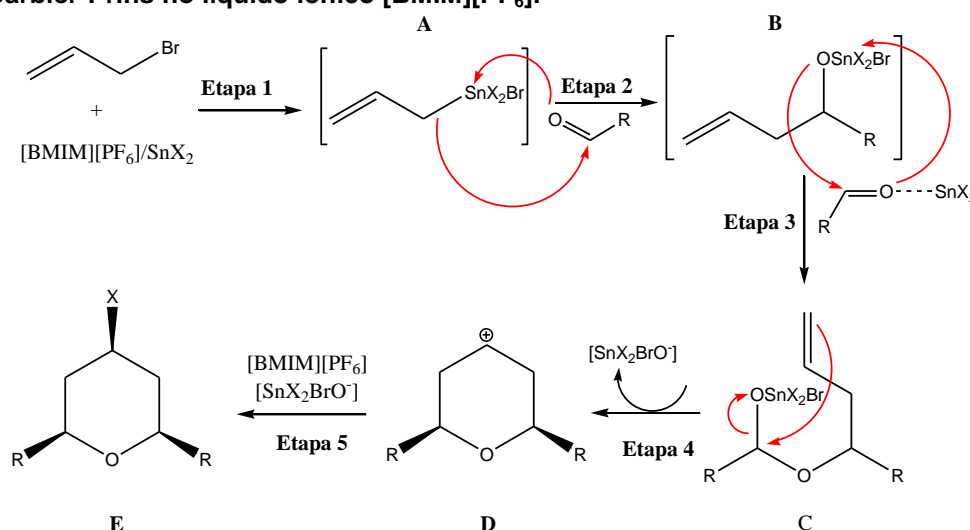
Condições gerais: 1-fenilbut-3-en-1-ol (0,334 mmol), benzaldeído (0,334 mmol), Água (0,553 mmol), temperatura ambiente, 8h. ^a SnBr_2 (0,499 mmol), KPF_6 (0,167 mmol). ^b SnBr_2 (0,499 mmol). ^c KPF_6 (0,167 mmol).

Como pode ser visto na Tabela 10, não existe reação entre benzaldeído (**2**) e álcool homoalílico (**18**) apenas na presença de KPF_6 (Entrada 3) e como a reação de Barbier é muito lenta sem KPF_6 deduzimos, portanto, que este sal atua como um catalisador na reação Barbier e não tem qualquer influência na ciclização de Prins. Por outro lado, o SnBr_2 em leve excesso atua como ácido de Lewis na ciclização de Prins. O produto THP (**20**) foi obtido com bom rendimento em apenas 8 horas de reação com 77% de rendimento (Entrada 2). Dessa forma verificamos que o KPF_6 não atua na etapa de formação do produto THP (**20**), ele atua promovendo a reação de Barbier, possivelmente acelerando a formação do intermediário do álcool homoalílico (**18**).

Diante destes resultados uma proposta mecanística para a reação utilizando o líquido iônico [BMIM][PF₆] está delineada no Esquema 19. Supõe-se que a primeira etapa é uma reação tipo Barbier entre o brometo de alila e o SnX₂, produzindo o composto de alilestanho **A**. Na Etapa 2 esse composto reage com o aldeído e gera o intermediário reativo **B**. Na Etapa 3, o intermediário reage com outra molécula de aldeído, cuja carbonila está ativada pelo ácido de Lewis SnX₂.xH₂O, formando o composto **C**. Como não foi observada nenhuma alteração significativa no tempo reacional dos aldeídos com grupos eletroatratores e eletrodoadores, pode-se inferir que as etapas 2 e 3 são etapas rápidas, tendo em vista que a ativação/desativação da carbonila não apresenta efeito significativo no tempo reacional.

Na Etapa 4 ocorre a formação do carbocátion secundário **D**. Esta etapa de eliminação para formação do carbocátion pode ser a etapa determinante da velocidade da reação, em conformidade com o proposto por Alder e colaboradores.⁸⁶ Na etapa 5 ocorre a captura do carbocátion pelo haleto. O haleto pode ser proveniente tanto do haleto de alila quanto haleto de estanho. Quando a reação foi feita utilizando o SnCl₂ e o brometo de alila, observamos uma maior proporção do tetraidropirano clorado do que do bromado.

Esquema 19 - Mecanismo proposto para a síntese de tetraidropirano 2,4,6-tri-substituído meso por reação Barbier-Prins no líquido iônico [BMIM][PF₆].

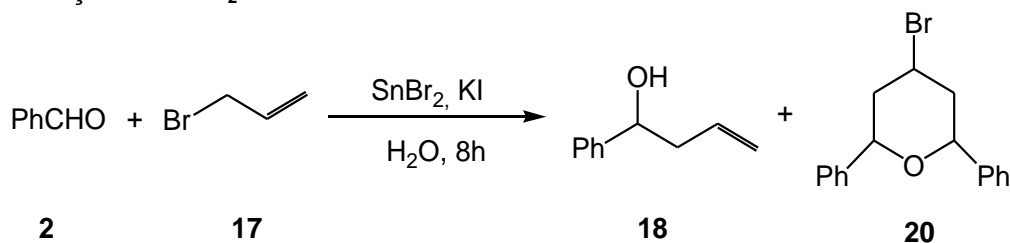


A reação de ciclização de Prins é mediada por ácidos de Lewis, logo sua escolha é imprescindível para o sucesso da rota sintética. Dependendo do ácido de Lewis escolhido, obtêm-se os variados grupos introduzidos na posição 4 do anel

tetraidropirânico. Os compostos AlCl_3 ⁹¹, SnCl_4 ,⁵⁵ SnBr_4 ,⁵⁶ InCl_3 ⁵⁷ são alguns dos ácidos de Lewis utilizados na reação de ciclização de Prins e com esse experimento vimos que o SnBr_2 também atua como ácido de Lewis nessa reação.

Então deduzimos que KPF_6 deveria atuar da mesma forma que o KI, promovendo a reação de Barbier formando o álcool homoalílico (**18**). Na ausência de KI, a reação de Barbier entre o aldeído, o haleto de estanho e o haleto de alila é muito lenta⁸². Como podemos verificar na literatura⁸², a proporção padrão utilizada para obtenção do álcool homoalílico é de 3 : 1,5 (KI : SnBr_2), porém não encontramos na literatura estudos realizados onde indiquem como a quantidade de KI influencia na velocidade de reação e se reações paralelas possam acontecer. A falta de investigação do efeito da proporção de KI nessas reações pode levar conclusões precipitadas sobre o papel dessa substância nas reações, dificultando a compreensão do mecanismo das reações de Barbier-Prins. Dessa forma decidimos investigar a reação entre o benzaldeído (**2**) e o brometo de alila (**17**) com diferentes proporções de KI/ SnBr_2 nas condições de Barbier e avaliar os produtos formados (Tabela 11).

Tabela 11 - Reação entre o benzaldeído (2**) e o brometo de alila (**17**) em diferentes proporções de KI em relação ao SnBr_2**



Entrada	Proporção KI : SnBr_2	Conversão	Proporção ^e (18 : 20)%
1 ^a	3 : 1,5	(100%)	(100 : 0)
2 ^b	1 : 1,5	(53%)	(0 : 100)
3 ^c	0,5 : 1,5	(91%)	(0 : 100)
4 ^d	0,25 : 1,5	(69%)	(0 : 100)

Condições: brometo de alila (1,340 mmol), benzaldeído (0,334 mmol), SnBr_2 (0,499 mmol), Água (0,553 mmol), temperatura ambiente, 8 h.. ^a KI (1,002 mmol), ^b KI (0,334 mmol), ^c KI (0,167 mmol), ^d KI (0,083 mmol). ^e Determinada por GC/FID.

⁹¹ METZGER, J. O.; BIERMANN, U.; LÜTZEN, A. Synthesis of Enantiomerically Pure 2, 3, 4, 6-Tetrasubstituted Tetrahydropyrans by Prins-Type Cyclization of Methyl Ricinoleate and Aldehydes. *European journal of organic chemistry*, v. 2006, n. 11, p. 2631-2637, 2006.

A proporção inicialmente utilizada foi 3 : 1,5 (KI :SnBr₂) (Tabela 11, Entrada 1) e obtivemos apenas o álcool homoalílico (**18**) porque o KI está em excesso. Então começamos a diminuir a proporção de KI para que o SnBr₂ ficasse em excesso e verificar a possibilidade de formação do THP (**20**). Verificamos que utilizando a proporção de 0,5 : 1,5 (KI :SnBr₂), forma-se o THP (**20**) com excelente conversão (91%), pois temos o SnBr₂ em excesso (Tabela 11, Entrada 3). Quando utilizamos proporção de 1,0 : 1,5 (KI : SnBr₂), forma-se o THP (**20**) com conversão de 53%, nesse caso a quantidade em excesso de SnBr₂ não é o suficiente para a conversão total do produto (Tabela 11, Entrada 2). Já utilizando a proporção de 0,25 : 1,5 (KI :SnBr₂), forma-se o THP com conversão de 69%, nesse caso temos excesso de SnBr₂ para a formação do THP (**20**), entretanto a quantidade de KI, não foi tão eficaz para promover a formação do álcool homoalílico (Tabela 11, Entrada 2).

Capítulo 4:

Considerações Finais

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho apresentou duas metodologias de otimização na síntese de cianoidrinas e de compostos tetraidropirânicos substituídos:

Para a síntese das cianoidrinas, a LnMOF, $[\text{Eu}_2(\text{MELL})(\text{H}_2\text{O})_6]$ (**1**), atuou como um eficiente catalisador heterogêneo, funcionando como ácido de Lewis. Para as reações de adição entre o TMSCN (**3**) e o benzaldeído (**2**) observou-se que este catalisador tratado termicamente possui atividade catalítica superior em comparação com o material sem estar tratado termicamente, obtendo-se respectivamente 72% e 44% de conversão do substrato. O catalisador $[\text{Eu}_2(\text{MELL})(\text{H}_2\text{O})_6]$ (**1**) apresentou elevada atividade catalítica independente da natureza do substituinte no aldeído (alquil, aril com grupos ativadores ou desativadores) ou isomerismo estrutural. Em relação ao potencial de reciclagem e reutilização da MOF $[\text{Eu}_2(\text{MELL})(\text{H}_2\text{O})_6]$ (**1**), verificou-se que o catalisador pôde ser reciclado e reutilizado em cinco vezes sem perda da atividade, de rendimento ou da pureza do produto.

O líquido iônico $[\text{BMIM}][\text{PF}_6]$, nas condições de reação de Barbier, promoveu a síntese de compostos tetraidropirânicos 2,4,6-trissubstituídos meso com bons rendimentos (40 a 75%) e o álcool homoalílico (**18**) não foi observado, como esperado nessas condições, com base no que está disposto na literatura. Resultados similares foram encontrados quando utilizou o sal KPF_6 em pequenas quantidades de água em substituição ao determinado líquido iônico, apresentando rendimentos em torno de 63%. Os resultados obtidos evidenciam que no primeiro momento o KPF_6 acelera a reação de Barbier, formando um derivado do álcool homoalílico (**18**) como um possível intermediário e em seguida ocorre a reação de ciclização de Prins entre o benzaldeído (**2**) com esse intermediário, na qual o excesso de SnBr_2 atua como ácido de Lewis da reação. Testes utilizando o KI, que é utilizado frequentemente nas reações de Barbier (em excesso), mostraram que, dependendo da proporção utilizada entre o KI e o SnBr_2 na reação entre o benzaldeído (**2**) e o brometo de alila (**17**), pode ocorrer a formação tanto do álcool homoalílico (**18**) quanto do composto tetraidropirano (**20**). Para a síntese de tetraidropiranos 2,4,6-trissubstituídos meso, a melhor condição encontrada foi utilizando a proporção de 0,5:1,5 (KI: SnBr_2), apresentando 91% de conversão.

Capítulo 5:

Procedimiento

Experimental

5 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

5.1 Procedimentos gerais

Os reagentes/solventes utilizados durante os procedimentos experimentais da presente pesquisa continham excelente grau de pureza e foram utilizados sem prévia purificação. As reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando placas de alumínio (Whatman 250 μm Al-Sil Fluorescence UV₂₅₄). As placas foram colocadas em luz ultravioleta e/ou em solução etanólica de ácido fosfomolibdico para revelação. Os compostos sintetizados foram purificados através de cromatografia em coluna com sílica-gel (0.035mm-0.070mm, 60Å) da Acros Organics.

Os cromatogramas das reações, utilizados para o acompanhamento das reações e verificação da pureza do produto final, foram registrados em um Cromatógrafo Gasoso GC-QP2010 da Shimadzu® (pertencente ao Laboratório de Síntese Orgânica e Biocatálise da Universidade Federal da Paraíba – UFPB), equipado com detector FID (*Flame Ionization Detector* – Detector de Ionização de Chama) e coluna capilar Rtx-5 (30 m x 0,25 mm x 0,25 μm), tendo o gás nitrogênio (N_2) como gás de arraste. O gradiente utilizado foi de 35°C/min, na faixa de temperatura de 80-300°C.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) foram registrados no VARIAN Mercury Spectra AC 20 (200 MHz para ^1H e 50 MHz para ^{13}C), pertencente à Central Analítica da Universidade Federal da Paraíba (UFPB) no solvente CDCl_3 deuterado.

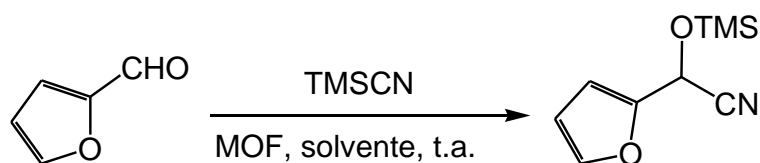
5.2 Metodologias: Sínteses Orgânicas

5.2.1 PROCEDIMENTO GERAL PARA A REAÇÃO DE CIANOSSILILAÇÃO DE ALDEÍDOS



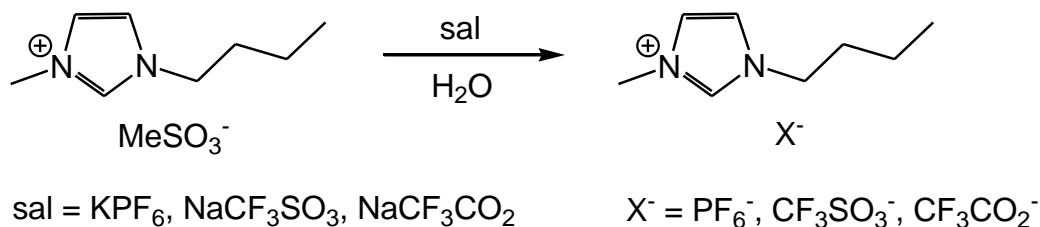
A MOF [Eu₂(MELL)(H₂O)₆] (**1**) (10,0 mg) pré-aquecida a 100°C durante 1 hora, foi adicionada ao aldeído (0,125 mmol) seguido de TMSCN (0,25 mmol) em acetonitrila (3,0 mL) à temperatura ambiente. A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente, posteriormente, adicionou-se H₂O (10,0 mL). A mistura foi diluída com diclorometano (15 mL) e a fase orgânica foi isolada e seca com Na₂SO₄ anidro. O solvente foi removido à vácuo e quando necessário, o produto bruto foi purificado por meio de cromatografia em coluna flash utilizando como eluente uma mistura de acetato de etila e hexano (3:7). O produto final após a purificação é um óleo de coloração amarelada. A conversão para as correspondentes O-trimetilsililcianoidrinas foi analisada por cromatografia gasosa acoplada com um espectrômetro de massa. Todos os compostos foram caracterizados por comparação com os dados espectrais anteriormente relatados.

5.2.2 PROCEDIMENTO DE RECICLAGEM DA MOF



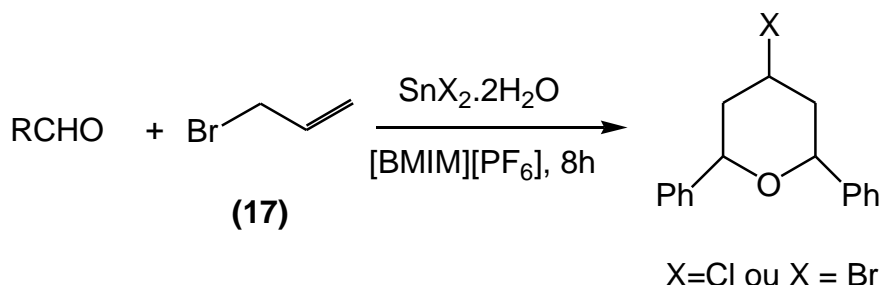
Realizou-se a reciclagem MOF [Eu₂(MELL)(H₂O)₆] (**1**) em cinco ciclos da reação Barbier-Prins. A MOF [Eu₂(MELL)(H₂O)₆] (**1**) (10,0 mg) pré-aquecida a 100°C durante 1 hora, foi adicionada ao aldeído (0,125 mmol) seguido de TMSCN (0,25 mmol) em acetonitrila (3,0 mL) à temperatura ambiente. A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente. Durante cada ciclo a MOF foi filtrada e pré-aquecida a 100°C durante 1 hora. A MOF foi reutilizada consecutivamente até 5 vezes sem que ocorresse a diminuição significativa no rendimento. Obtendo-se 98%, 89%, 88%, 86%, 85% para os primeiro, segundo, terceiro, quarto e quinto ciclos, respectivamente.

5.2.3 SÍNTESE DOS LÍQUIDOS IÔNICOS [BMIM][PF₆], [BMIM][CF₃SO₃] E [BMIM][CF₃CO₂]



As sínteses dos líquidos iônicos foram feitas utilizando a metodologia proposta por Cassol e Colaboradores⁸⁵. A mistura do metanossulfonato de 1-butil-3-metilimidazólio (0,02 mol), do sal (0,02 mol) e de água destilada (40 mL) foi agitada por 30 minutos. Adicionou-se diclorometano (40 mL) e agitou-se por mais 15 minutos. A fase orgânica formada foi separada, seca com sulfato de sódio anidro e filtrada em coluna de alumina. O solvente foi evaporado restando um líquido viscoso com coloração levemente amarela. Rendimento: 90%.

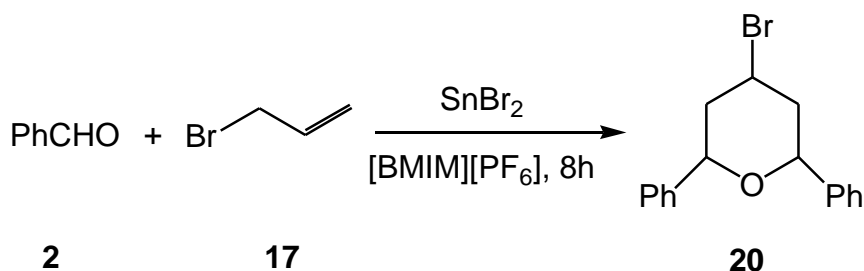
5.2.4 PROCEDIMENTO GERAL PARA SÍNTESE DOS COMPOSTOS TETRAIDROPIRANOS 2, 4, 6- TRISSUBSTITUÍDOS MESO EM [BMIM][PF₆]



A mistura do aldeído (0,33 mmol), brometo de alila (1,32 mmol), SnX₂ (0,49 mmol) e o [BMIM][PF₆] (0,5 mL) foi agitada a temperatura ambiente por 8 horas, monitorada por CCD. Posteriormente, a proporção dos compostos tetraidropirânicos foi

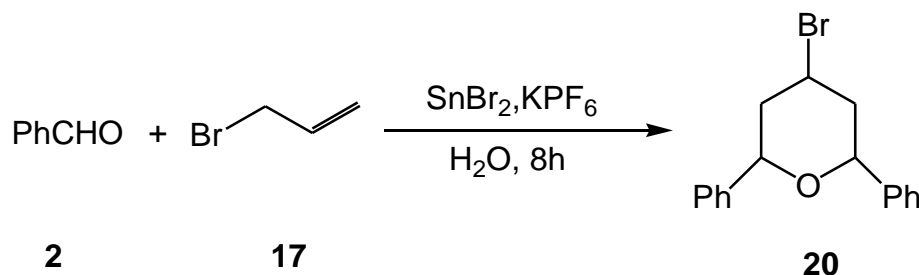
determinada por CG-FID. A reação foi extraída em éter dietílico e, em seguida, adicionou-se uma solução aquosa de HCl, separou-se a fase orgânica, que foi seca com Na₂SO₄ anidro. O solvente foi removido a vácuo e o produto foi purificado por cromatografia em coluna com sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de acetato de etila e éter de petróleo (3:7), obtendo-se um sólido branco após evaporação. Utilizou-se o mesmo procedimento para os demais Líquidos Iônicos. Os produtos obtidos foram caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ¹H) e Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13 (RMN ¹³C).

5.2.5 PROCEDIMENTO DE RECICLAGEM DO LÍQUIDO IÔNICO [BMIM][PF₆]



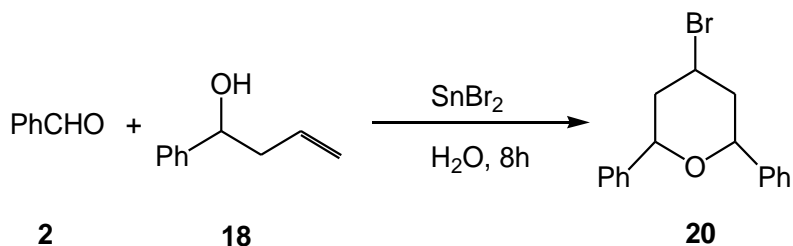
Realizou-se a reciclagem do líquido iônico [BMIM][PF₆] em cinco ciclos da reação Barbier-Prins. A mistura do aldeído (0,33 mmol), brometo de alila (1,32 mmol), SnBr₂ (0,49 mmol) e o [BMIM][PF₆] (0,5 mL) foi agitada a temperatura ambiente por 8 horas, monitorada por CCD. Durante cada ciclo o produto foi isolado em éter dietílico e em seguida o líquido iônico [BMIM][PF₆] foi filtrado em coluna de alumina e o solvente foi evaporado. O líquido iônico [BMIM][PF₆] foi reutilizado consecutivamente até 5 vezes sem que ocorresse a diminuição significativa no rendimento do tetraidropirano (**20**), obtendo-se 66%, 62%, 59%, 56%, 53% para os primeiro, segundo, terceiro, quarto e quinto ciclos, respectivamente.

5.2.6 SÍNTESE DOS COMPOSTOS TETRAIDROPIRANOS 2,4,6-TRISSUBSTITUÍDOS MESO UTILIZANDO O KPF_6 ATRAVÉS DA REAÇÃO ENTRE O BENZALDEÍDO (2) E O BROMETO DE ALILA (17)



A mistura do aldeído (0,33 mmol), brometo de alila (1,32 mmol), SnBr_2 (0,49 mmol), KPF_6 (0,16 mmol) e o H_2O (0,5 mL) foi agitada a temperatura ambiente por 8 horas, monitorada por CCD. Adicionou-se uma solução aquosa de HCl e, em seguida, a reação foi extraída em acetato. Separou-se a fase orgânica, que foi seca com Na_2SO_4 anidro. O solvente foi removido a vácuo e o produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando como eluente uma mistura de acetato de etila e éter de petróleo (3:7), obtendo-se um sólido branco após evaporação.

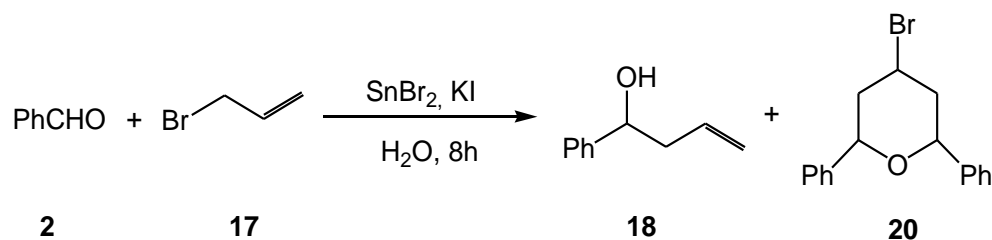
5.2.7 SÍNTESE DOS COMPOSTOS TETRAIDROPIRANOS 2,4,6-TRISSUBSTITUÍDOS MESO ATRAVÉS DA REAÇÃO ENTRE O BENZALDEÍDO (2) E O ÁLCOOL HOMOALÍLICO (18) UTILIZANDO O SNBR_2 EM H_2O



A mistura do benzaldeído (0,33 mmol), 1-fenilbut-3-en-1-ol (1,32 mmol), SnBr_2 (0,49 mmol) e a H_2O (10 μL) foi agitada a temperatura ambiente por 8 horas, monitorada por CCD. Adicionou-se uma solução aquosa de HCl e, em seguida, a reação foi extraída em acetato. Separou-se a fase orgânica, que foi seca com Na_2SO_4

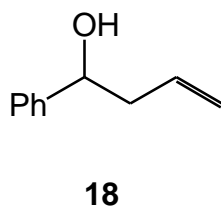
anidro. O solvente foi removido a vácuo e o produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando como eluente uma mistura de acetato de etila e éter de petróleo.

5.2.8 SÍNTESE DO ÁLCOOL HOMOALÍLICO (18) E DO COMPOSTO TETRAIDROPIRANO 2,4,6-TRISSUBSTITUÍDO (20) UTILIZANDO O KI, SnBr_2 EM H_2O



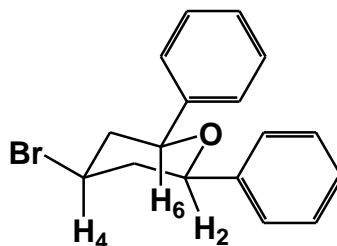
A mistura do aldeído (0,33 mmol), brometo de alila (1,32 mmol), SnBr_2 (0,49 mmol), KI e a H_2O (10 μL) foi agitada a temperatura ambiente por 8 horas, monitorada por CG-FID. Adicionou-se uma solução aquosa de HCl e, em seguida, a reação foi extraída em acetato. Separou-se a fase orgânica, que foi seca com Na_2SO_4 anidro. O solvente foi removido a vácuo e o produto foi purificado por cromatografia em coluna com sílica gel utilizando como eluente uma mistura de acetato de etila e éter de petróleo. Dependendo da quantidade de KI utilizada foi obtido o álcool homoalílico (**18**) ou o produto tetraidropirano (**20**).

5.3 Dados Espectroscópicos



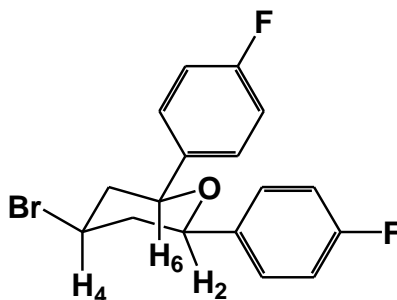
1-fenilbut-3-en-1-ol (**18**): RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ = 7.33 (m, 5H aromáticos), 5.83 (m, 1H vinílico), 5.18 (m, 2H vinílicos), 4.74 (t, J = 6.0 Hz, 1H carbinólico), 2.53 (m, 2H

do metileno alílico e 1H da hidroxila). RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ = 144.57, 135.18, 129.09, 128.22, 126.54, 119.02, 74.03.



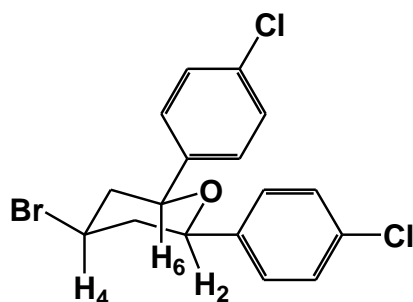
(20)

4-bromo-2,6-difenil-tetraidro-2H-pirano (**20**): RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ = 7.35 (m, 10H aromáticos), 4.57 (d, J = 12 Hz, H_2_{ax} e H_6_{ax}), 4.44 (m, H_4_{ax}), 2.56 (m, H_3_{ax} e H_5_{ax}), 2.11 (H_3_{eq} e H_5_{eq}). RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ = 145.13, 132.34, 131.66, 129.70, 83.66, 50.08, 49.03. Rendimento: 73%.



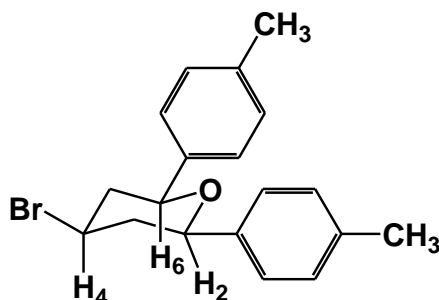
(22)

4-bromo-2,6-bis(4-fluorofenil)-tetraidro-2H-pirano (**22**): RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.38 (m, 4H aromáticos), 7.06 (m, 4H aromáticos), 4.55 (m, J = 10.0 Hz, H_2_{ax} e H_6_{ax}), 4.41 (m, H_4_{ax}), 2.55 (m, H_3_{ax} e H_5_{ax}), 2.09 (m, H_3_{eq} e H_5_{eq}). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ = 164.69, 159.90, 136.85, 136.78, 127.55, 127.39, 115.50, 115.08, 79.08, 45.48, 44.92. Rendimento: 71%.



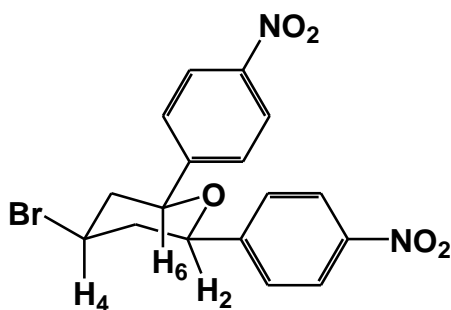
(24)

4-bromo-2,6-bis(4-clorofenil)-tetraidro-2H-pirano (**24**): RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.34 (m, 8H aromáticos), 4.54 (dd, J = 10.0 Hz, H_2_{ax} e H_6_{ax}), 4.42 (m, H_4_{ax}), 2.54 (m, H_3_{ax} e H_5_{ax}), 2.06 (m, H_3_{eq} e H_5_{eq}). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ = 139.47, 133.59, 128.66, 127.14, 79.06, 45.27, 44.81. Rendimento: 73%.



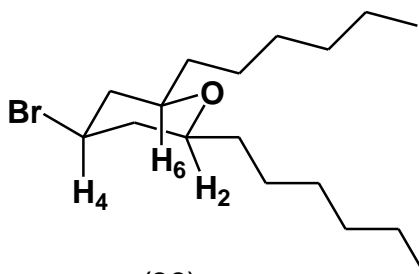
(26)

4-bromo- 2,6-bis(p-toluid)- tetraidro-2H-pirano (**26**): RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.31 (m, 8H aromáticos), 4.54 (dd, J = 10.0 Hz, H_2_{ax} e H_6_{ax}), 4.45 (m, H_4_{ax}), 2.55 (m, H_3_{ax} e H_5_{ax}), 2.36 (s, 6H), 2.12 (m, H_3_{eq} e H_5_{eq}). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ = 133.48, 132.51, 124.16, 120.99, 74.73, 41.55, 40.23, 16.25. Rendimento: 60%.



(28)

4-bromo-2,6-bis(4-nitrofenil)-tetraidro-2H-pirano (**28**): RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ = 8.28 (m, 4H aromáticos), 7.63 (m, 4H aromáticos), 4.75 (dd, J = 10.0 Hz, $\text{H}_{2\text{ ax}}$ e $\text{H}_{6\text{ ax}}$), 4.49 (m, $\text{H}_{4\text{ ax}}$), 2.66 (m, $\text{H}_{3\text{ ax}}$ e $\text{H}_{5\text{ ax}}$), 2.12 (m, $\text{H}_{3\text{ eq}}$ e $\text{H}_{5\text{ eq}}$). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ = 147.55, 126.39, 123.84, 78.69, 44.32, 43.87. Rendimento: 40%.



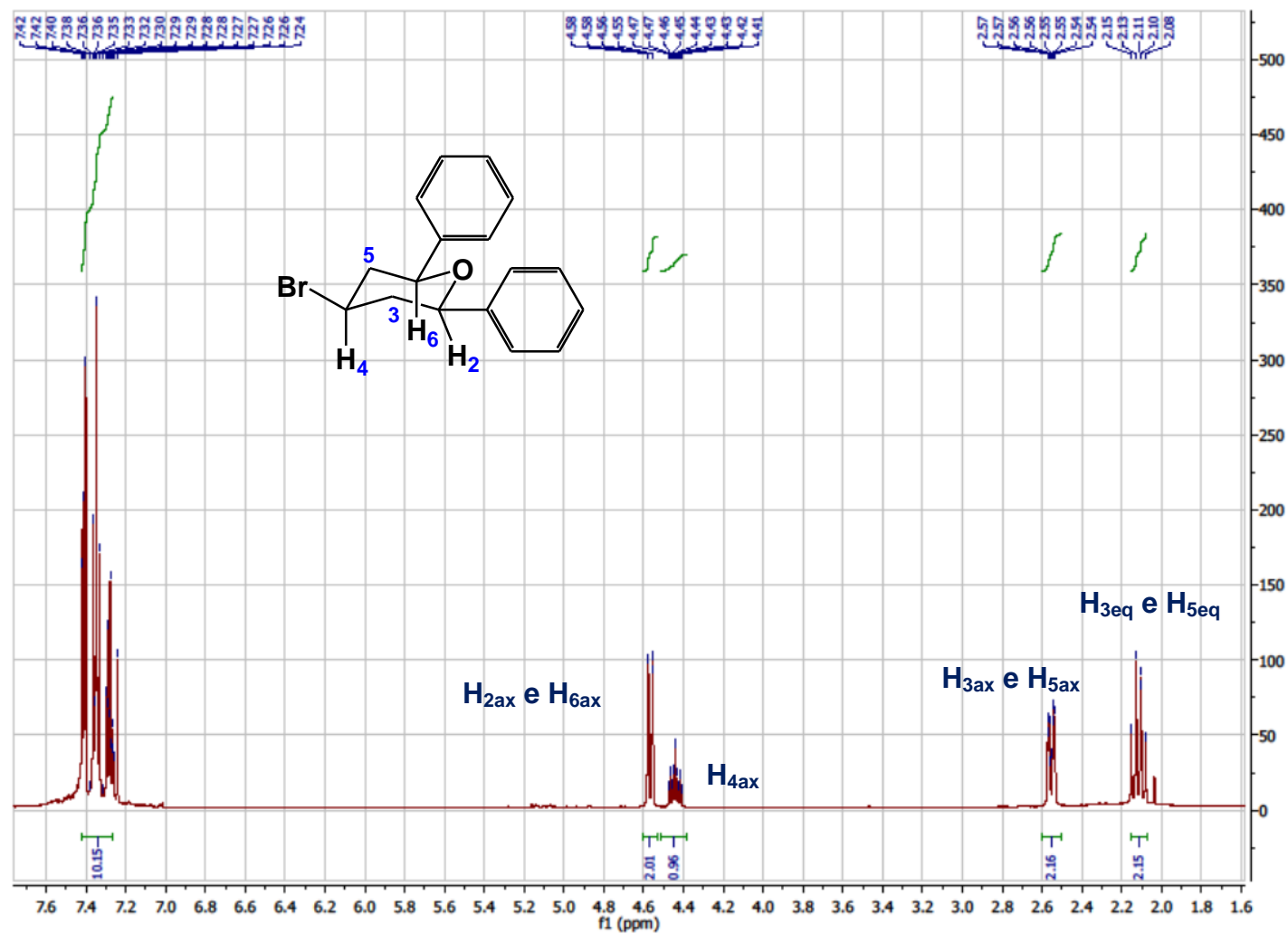
(30)

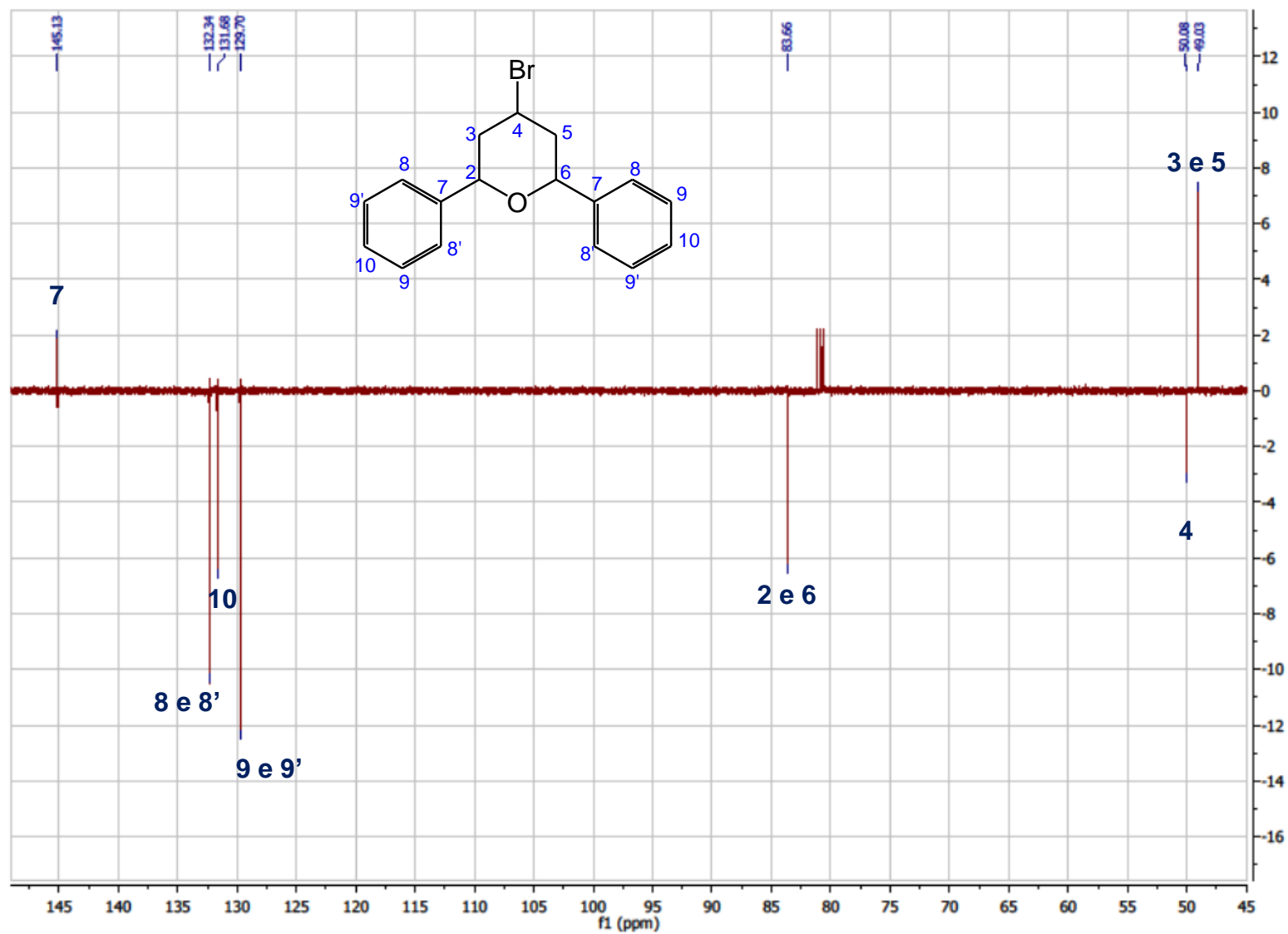
4-bromo- 2,6-diexiltetraidro-2H-pirano (**30**): RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ = 4.12 (m, $\text{H}_{4\text{ ax}}$) δ = 3.21 (m, $\text{H}_{2\text{ ax}}$ e $\text{H}_{6\text{ ax}}$), 2.17 (dd, J = 10.0 Hz, $\text{H}_{3\text{ eq}}$ e $\text{H}_{5\text{ eq}}$), 1.61 (m, $\text{H}_{3\text{ ax}}$ e $\text{H}_{5\text{ ax}}$), 1.24 (m, 24H, $(\text{CH}_2)_6$), 0.83 (t, 6H, CH_3). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ = 77.52, 47.33, 43.43, 35.74, 31.65, 29.03, 25.34, 22.45, 13.94. Rendimento: 60%.

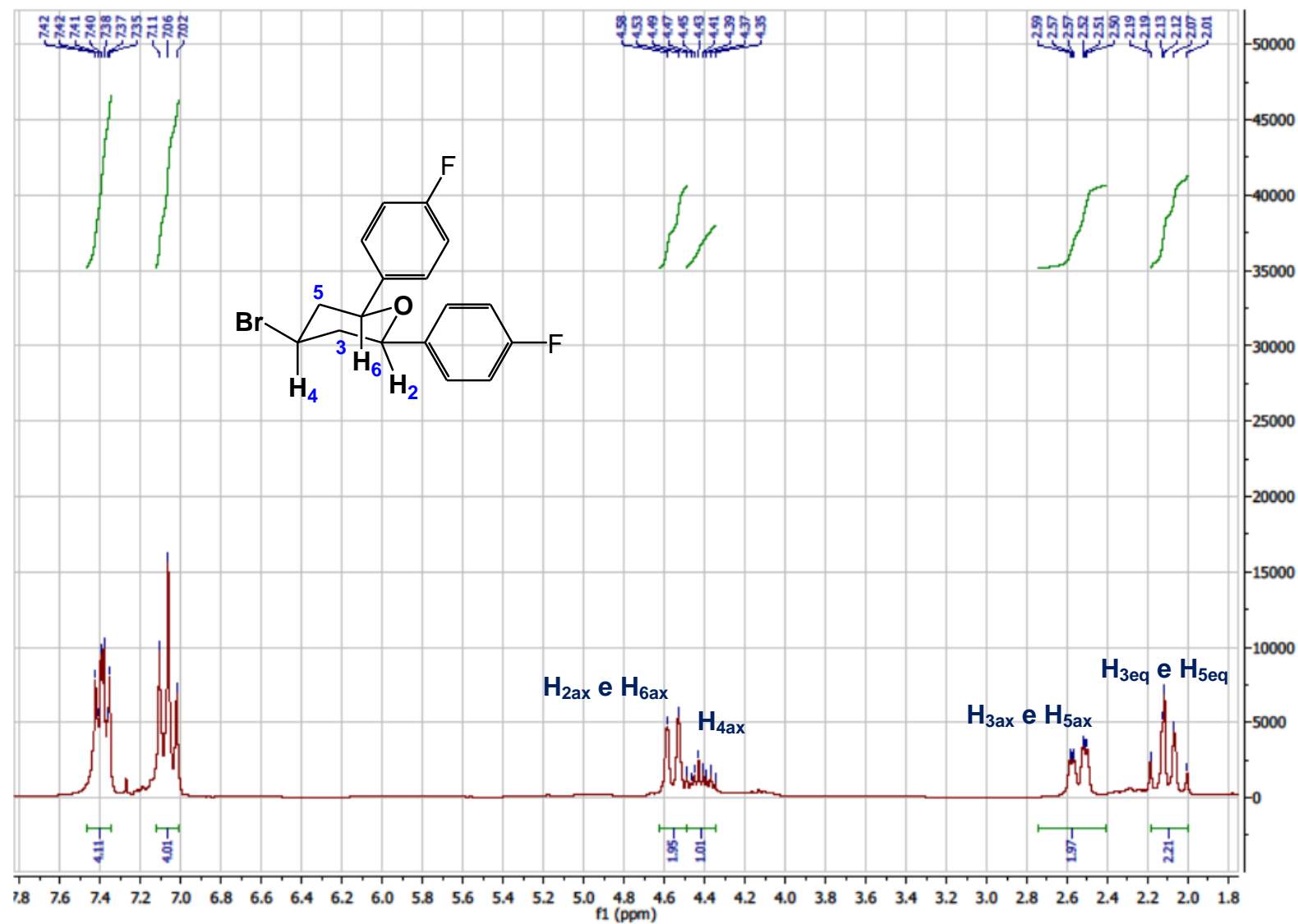
Apêndices

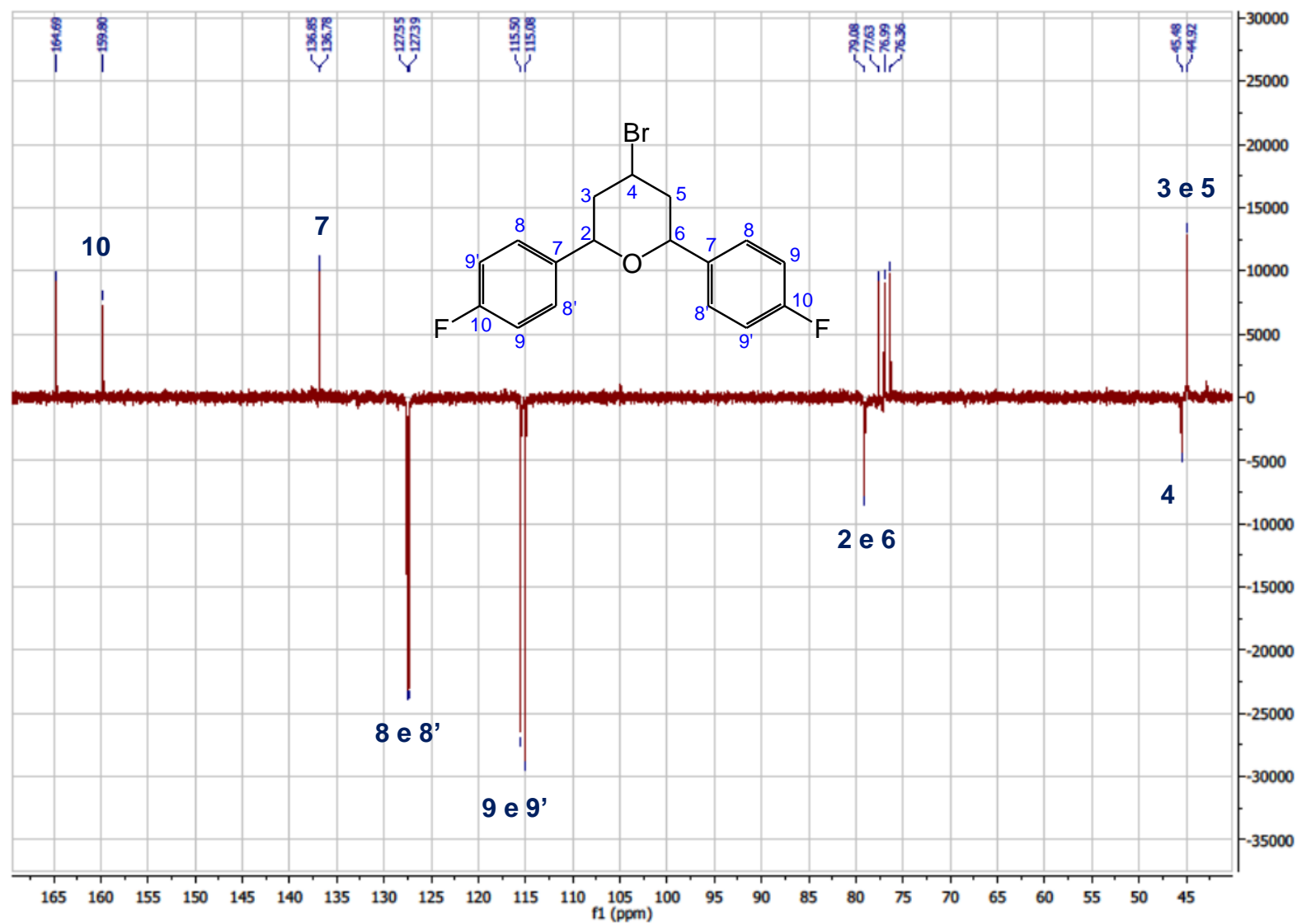
APÊNDICES

Espectro 1 -Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do 4-bromo-2,6-difenil-tetraidro-2H-pirano (20)

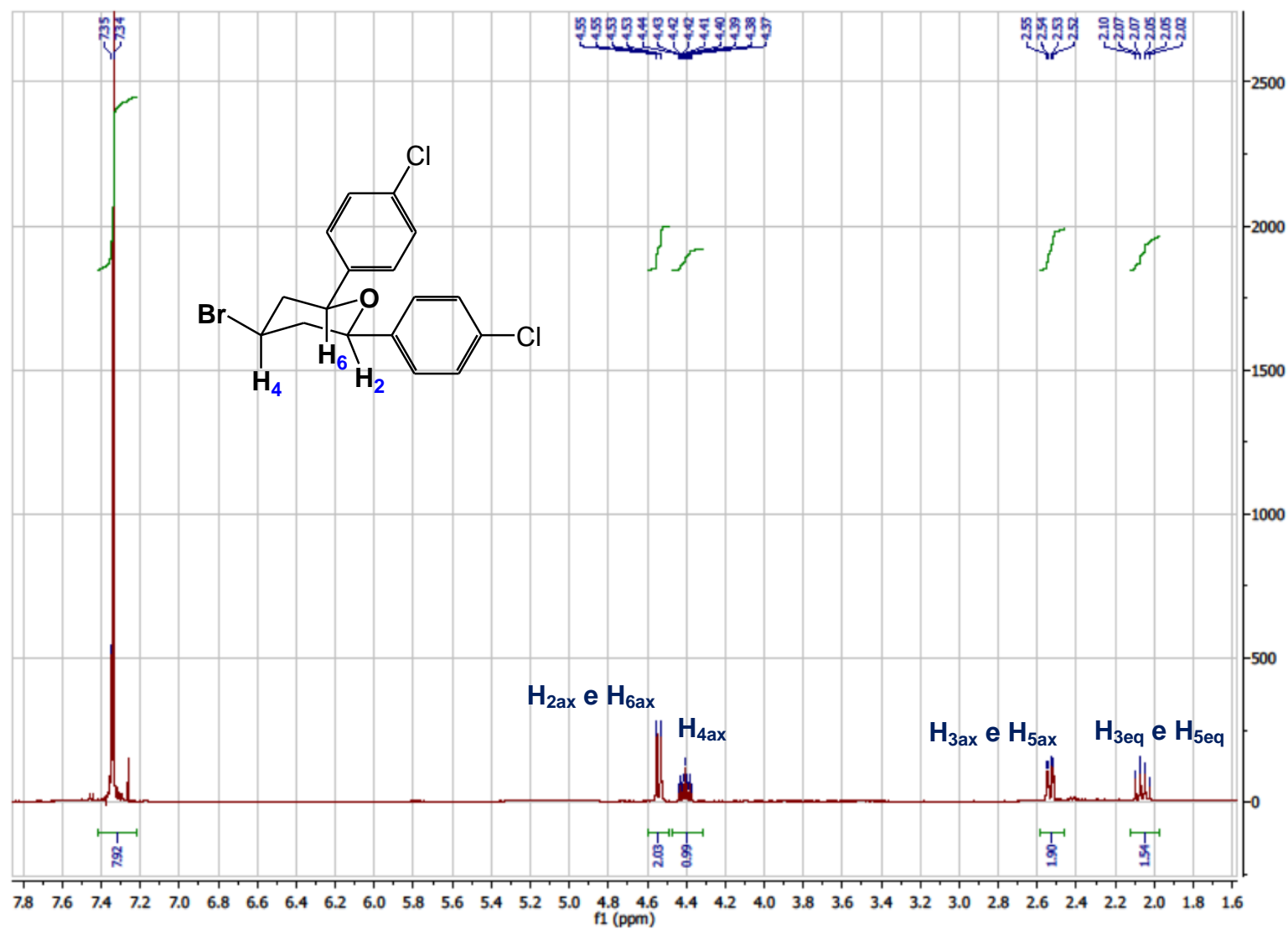


Espectro 2 - Espectro de ^{13}C RMN (CDCl_3 , 50 MHz) do 4-bromo-2,6-difenil-tetraidro-2H-pirano (20)

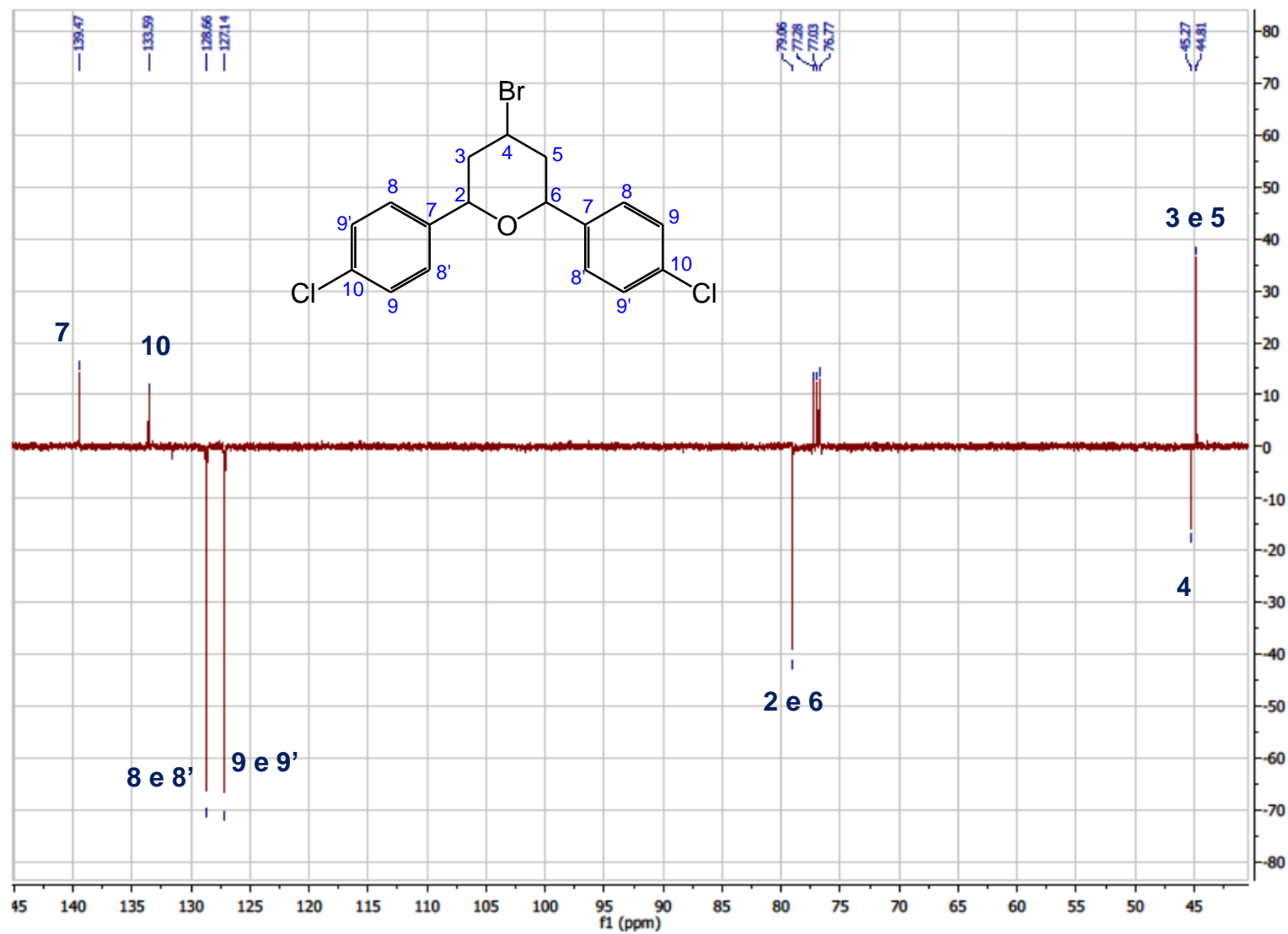
Espectro 3 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do 4-bromo-2,6-bis(4-fluorofenil)-tetraidro-2H-pirano (22)

Espectro 4 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do 4-bromo-2,6-bis(4-fluorofenil)-tetraidro-2H-pirano (22)

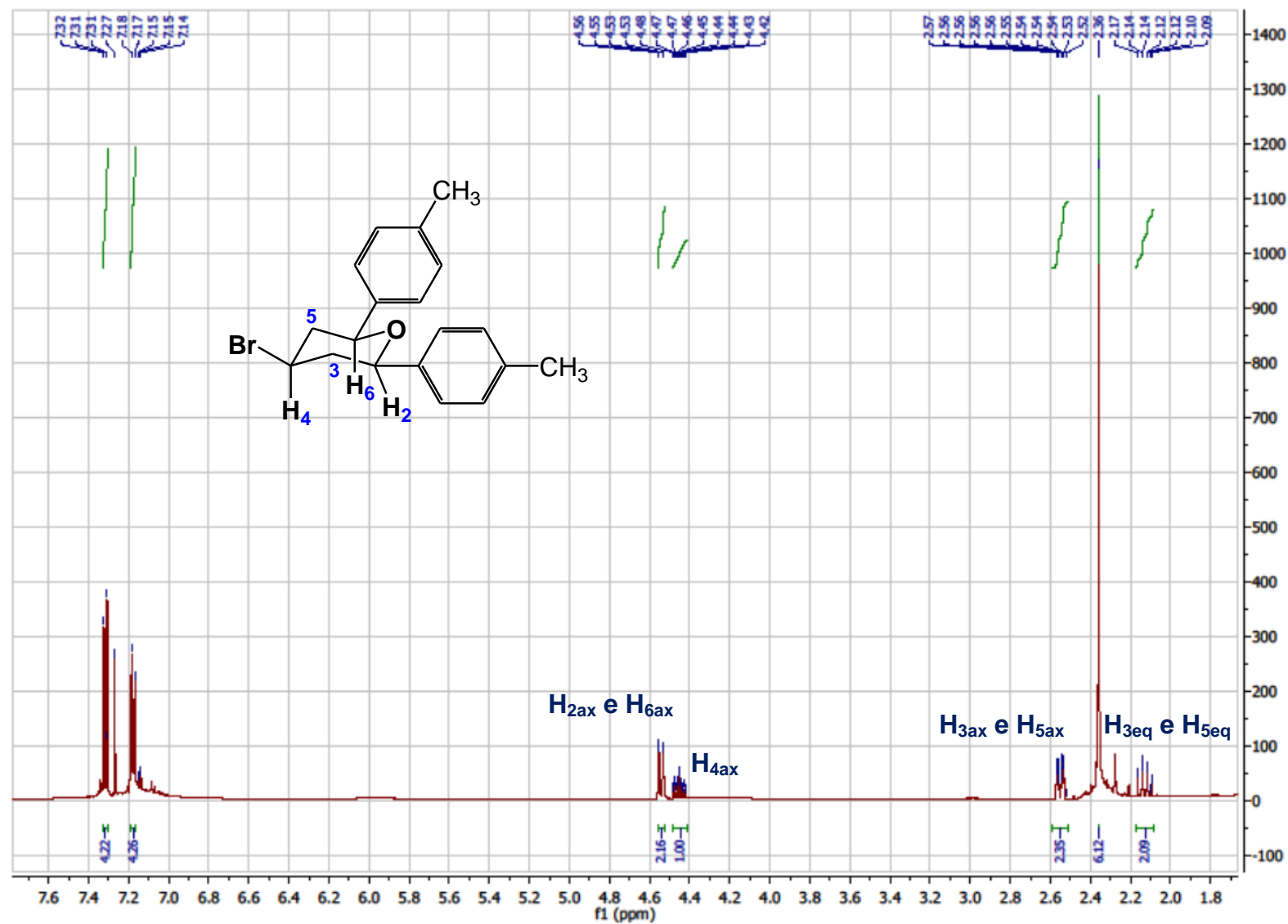
Espectro 5 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do 4-bromo-2,6-bis(4-clorofenil)-tetraidro-2H-pirano (24)



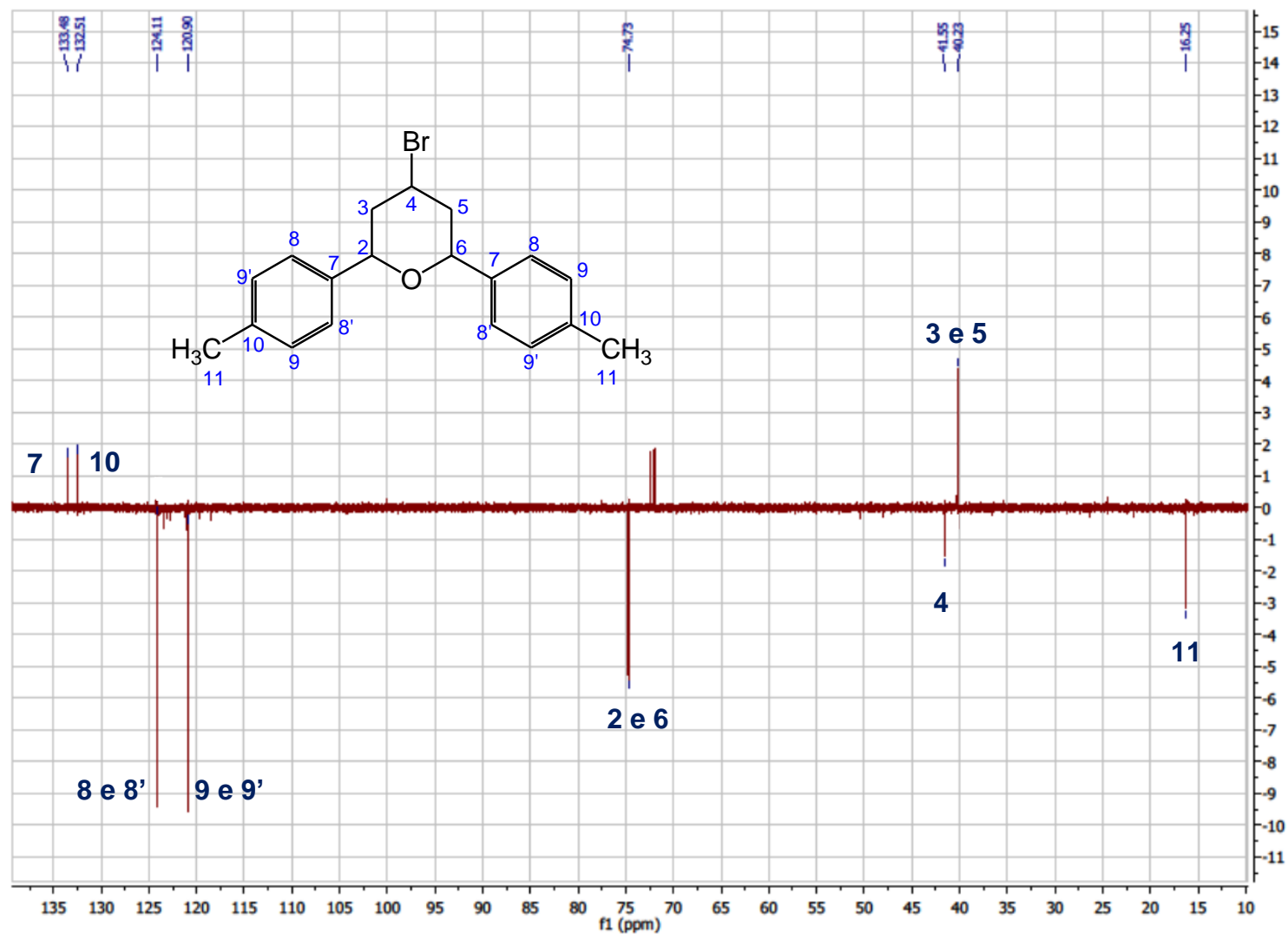
Espectro 6 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do 4-bromo-2,6-bis(4-clorofenil)-tetraidro-2H-pirano (24)

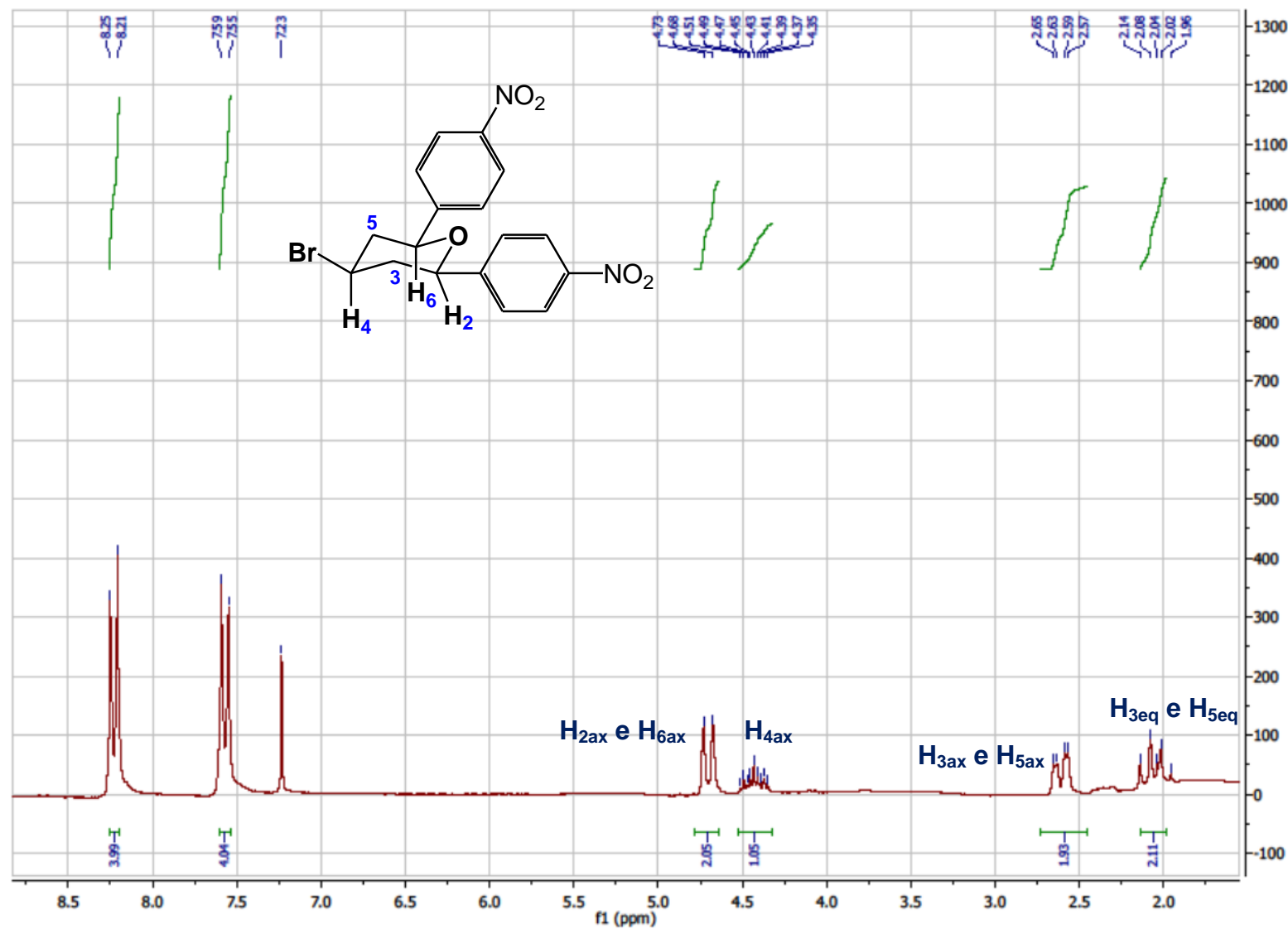


Espectro 7 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do 4-bromo- 2,6-bis(p-toluil)- tetraidro-2H-pirano (26)

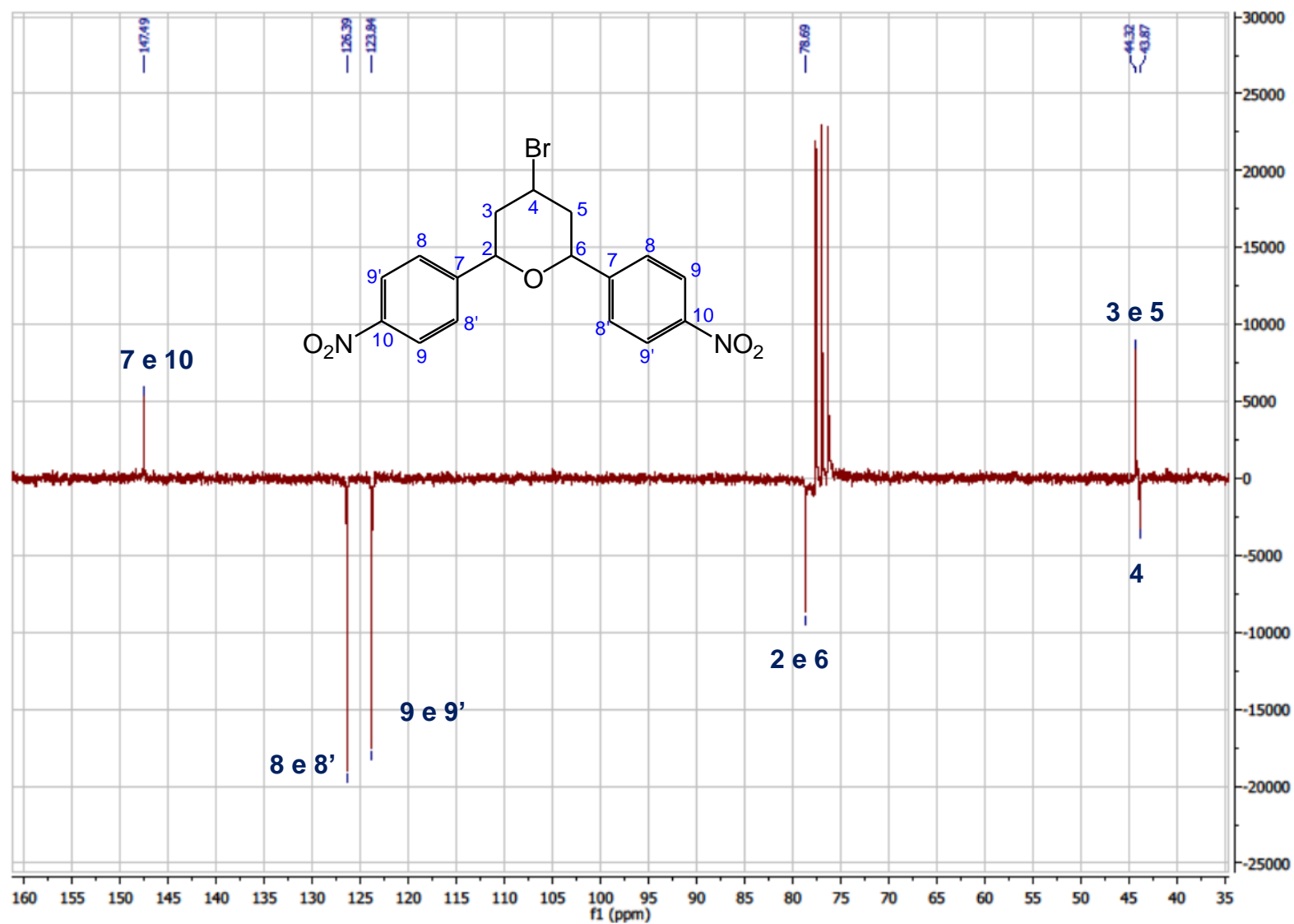


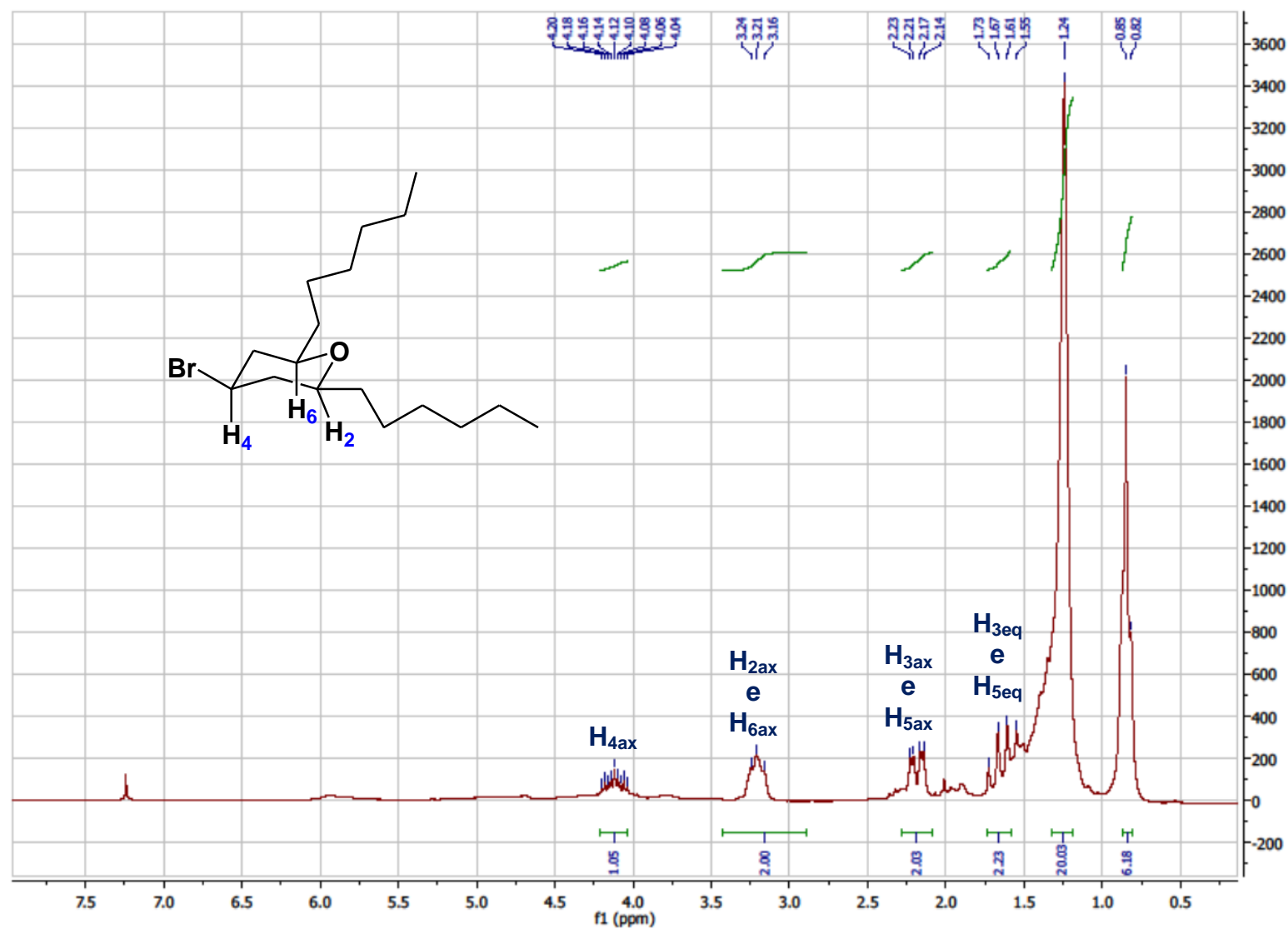
Espectro 8 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do 4-bromo- 2,6-bis(p-toluil)- tetraidro-2H-pirano (26)



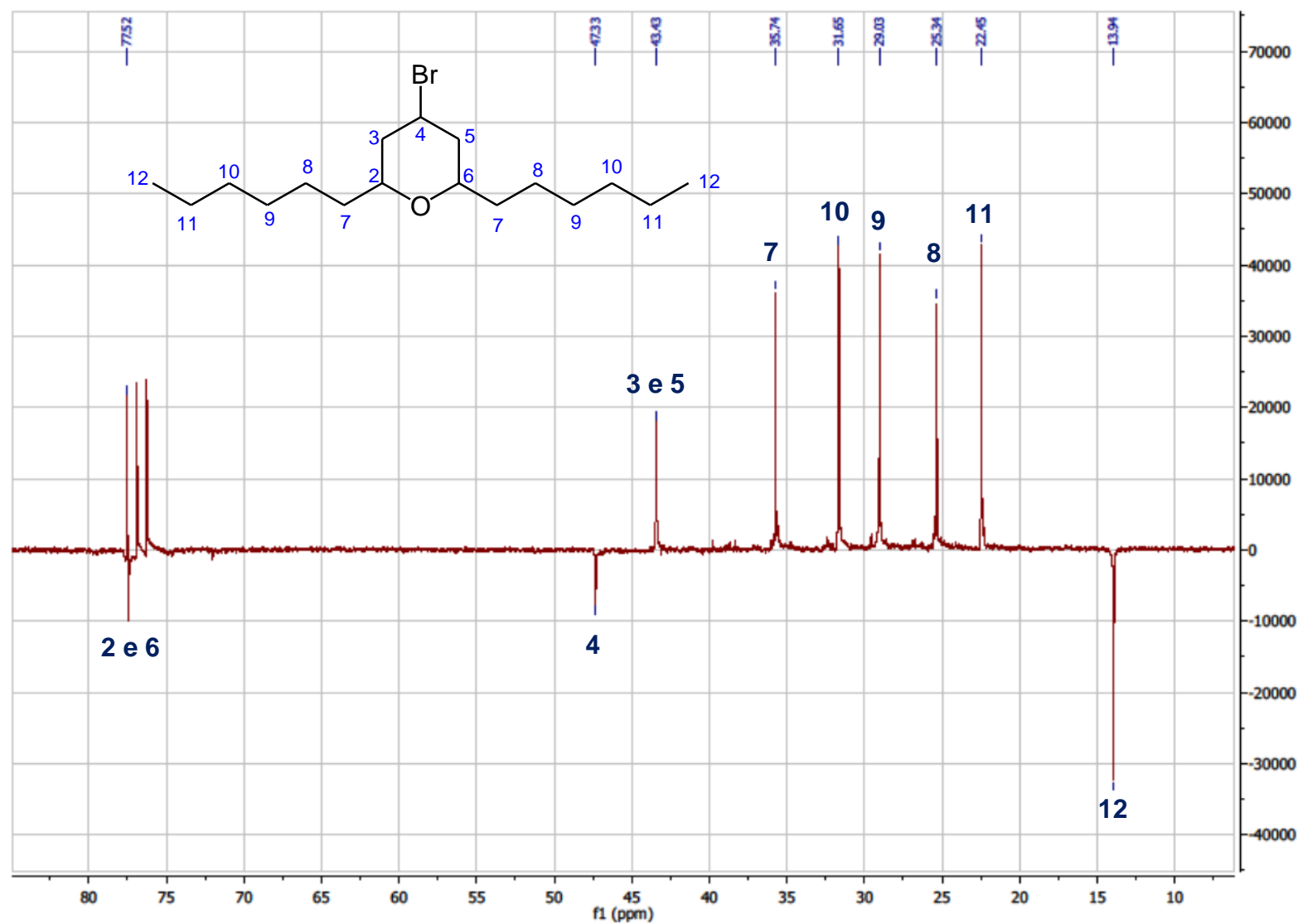
Espectro 9 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do 4-bromo-2,6-bis(4-nitrofenil)-tetraidro-2H-pirano (28)

Espectro 10 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do 4-bromo-2,6-bis(4-nitrofenil)-tetraidro-2H-pirano (28)



Espectro 11 - Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do 4-bromo- 2,6-diexiltetraidro-2H-pirano (30)

Espectro 12 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do 4-bromo- 2,6-diexiltetraidro-2H-pirano (30)



Anexo

Artigo Publicado no Doutorado

Journal of Molecular Catalysis A: Chemical 379 (2013) 68–71



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Molecular Catalysis A: Chemical

journal homepage: www.elsevier.com/locate/molcata

Tuning the catalytic activity of lanthanide-organic framework for the cyanosilylation of aldehydes

Poliane K. Batista^a, Danilo J.M. Alves^a, Marcelo O. Rodrigues^b, Gilberto F. de Sá^c, Severino A. Junior^c, Juliana A. Vale^{a,*}^a Departamento de Química, UFPB, 58051-900 João Pessoa, PB, Brazil^b Instituto de Química, Universidade de Brasília, 70904-970 Brasília, DF, Brazil^c Departamento de Química Fundamental, UFPE, 50590-470 Recife, PE, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 27 June 2012

Received in revised form 23 July 2013

Accepted 28 July 2013

Available online 12 August 2013

Keywords:

Cyanosilylation of aldehyde

Heterogeneous catalysis

Lanthanide

Metal-organic framework

MOF

ABSTRACT

Lanthanide-organic framework (LnMOF) [Eu₂(MELL)(H₂O)₆] (1) was rapidly produced via microwave-assisted hydrothermal synthesis and its performance as heterogeneous catalyst for the cyanosilylation of aldehydes was investigated. The catalytic assays were performed with different aldehydes and solvents using as-prepared and thermally active (100 °C for 1 h) LnMOF material, and the results show that (1) acts as an excellent catalyst for the addition of trimethylsilyl cyanide to aldehydes with short reaction times and excellent yields. In addition, the catalyst was recycled and recovered in the addition reaction of TMSCN to 2-furfuraldehyde without loss of activity.

© 2013 Elsevier B.V. All rights reserved.

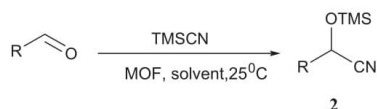
1. Introduction

Metal-organic frameworks (MOFs), which are also known as coordination polymers (CPs), are a class of crystalline compounds that have been extensively studied in the last twenty years [1]. The worldwide interest is motivated by the almost infinite possibilities for framework construction, wide superficial area, porosity and potential applications in catalysis [2], luminescence [3], sensor [4], magnetism [5], gas storage [6], drug delivery [7] and optoelectronics [8]. MOFs have proved to be very useful in heterogeneous catalysis, because they combine advantages, such as facile separation and recovery of the catalyst as well as high stability and ease of handling [9]. In addition, the MOF pores may be systematically tailored for specific catalytic applications [10]. These characteristic provide good justification for the growing interest in MOFs as heterogeneous catalysts in organic reactions [2b,11].

Lanthanide compounds have been extensively used as Lewis acids in various reactions including asymmetric catalysis. The most common application appears in homogeneous catalysis with the use of chloride [12], triflates [13], p-toluenesulfonates [14], dithiocarbamate complexes [15], alkoxides [16] and others compounds

[17]. The addition of cyanide to a carbonyl compound to form a cyanohydrin is one of the fundamental carbon-carbon bond forming reactions in organic chemistry [18]. It is important to note that the enantioselective synthesis of cyanohydrin represents a useful route for the production of important organic intermediates, such as α -hydroxyl acids and their derivatives as well as β -amino alcohols [19]. The most commonly used alternative cyanide source is trimethylsilyl cyanide (TMSCN). Catalysis with TMSCN can also be induced thermally or by an enormous range of catalysts including Lewis acids, bases and nucleophiles [20]. The Lewis acid used for the addition of TMSCN in aldehydes and ketones primarily includes compounds based on transition metals [20] including MOFs [21] and lanthanides metal compounds [15,20,22]. Therefore, lanthanide-organic frameworks (LnMOFs) exhibit great potential as Lewis acids in heterogeneous catalysis. While catalysis is one of the most promising applications of LnMOFs, only a few examples have been reported to date. Recently, [Ln₂(MELL)(H₂O)₆] materials (where Ln³⁺ = La³⁺, Eu³⁺, Tb³⁺ and Gd³⁺) have been synthesized and were used as light-conversion molecular devices (LCMDs) and a contrast agent for magnetic resonance imaging (MRI) [23]. However, to date, investigations of their catalytic activities are non-existent. Therefore, we report on the performance of [Eu₂(MELL)(H₂O)₆] as a heterogeneous catalyst for the cyanosilylation of aldehydes (Scheme 1).

* Corresponding author. Tel.: +55 83 2126 7437; fax: +55 83 2126 7437.
E-mail address: julianadq@yahoo.com.br (J.A. Vale).



Scheme 1.

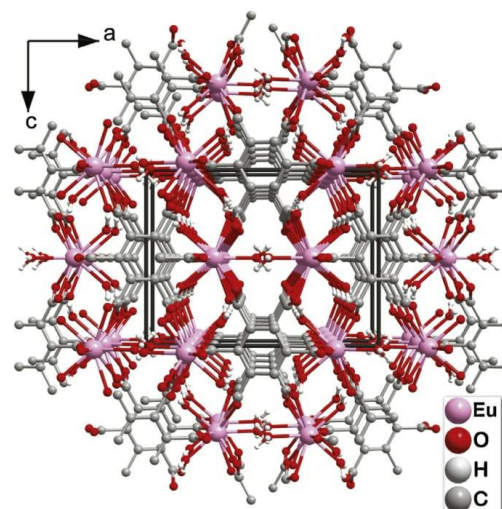
2. Experimental

2.1. Synthesis of europium organic-framework

An equimolar mixture (0.85 mmol) of mellitic acid (Mell), $\text{Eu}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ and H_2O (4.0 mL) in a 10.0 mL IntelliVent reactor was placed inside a CEM Focused MicrowaveTM Synthesis System Discover S-Class apparatus. The reactions proceeded at 180 °C over 20 min under constant magnetic stirring. The final materials were obtained in a yield of ca. 60% after being washed with water, acetone and air-dried. The powder synchrotron X-ray diffraction patterns were acquired at ambient temperature (300 K) in a 2θ range of 8–25° using a Huber diffractometer in high resolution mode (low intensity, $E = 10$ keV) on a multipurposed powder station D10A-XRD2 beam line at the Brazilian Synchrotron Light Laboratory (LNLS). Variable-temperature powder X-ray diffraction data for $[\text{Eu}_2(\text{MELL})(\text{H}_2\text{O})_6]$ (**1**) were collected using a Bruker D8 Advanced with DaVinci design equipped with a LynxEye Linear Position Sensitive Detector and a copper (Cu) sealed tube ($\lambda\alpha_1 = 1.5404 \text{ \AA}$, $\lambda\alpha_2 = 1.5444 \text{ \AA}$, $I\alpha_2/I\alpha_1 = 0.5$) fitted with an Anton Parr HKL 16 high-temperature chamber controlled by an Anton Parr 100 TCU unit. The sample was submitted at 30, 100, 125 and 150 °C for a period of 1 h prior to data collection. The intensity data were collected in the step mode (0.02°, 5 per step) in the range of ca. $10 \leq 2\theta \leq 48$. The Rietveld refinements [24] for $[\text{Eu}_2(\text{MELL})(\text{H}_2\text{O})_6]$ were performed with the software GSAS/EXPGUI [25] using the atomic coordinates of the structural model previously reported as a starting guess [23a]. The preferential orientation was corrected using the spherical harmonic model (sixth order) proposed by Jarvinen [26], the peak profile was adjusted using the Thompson-Cox-Hastings function modified by Young and Desai (pV-TCHZ) [27], the surface roughness correction was refined using the Pitschke function and the background was fitted by an eighth-degree shifted Chebyshev polynomial function. In the final runs, the following parameters were refined: scale factor, background and absorption coefficients, spherical harmonic, unit-cell parameters and pV-TCHZ correction for the asymmetric parameters.

2.2. General procedure for cyanosilylation of aldehydes

$[\text{Eu}_2(\text{MELL})(\text{H}_2\text{O})_6]$ preheated at 100 °C for 1 h (10.0 mg) in acetonitrile (3.0 mL) at room temperature was added to the aldehyde

Fig. 1. Three-dimensional structure of (**1**). View along the *b*-axis.

(0.125 mmol) followed by TMS-CN (0.25 mmol). The resulting solution was stirred at room temperature for 1 h prior to quenching with H_2O (10.0 mL). The mixture was diluted with dichloromethane (15 mL), the organic phase was isolated, the organic extracts were dried over anhydrous Na_2SO_4 and the solvent was removed in vacuum. When necessary, the crude product was purified via flash column chromatography (30% ethyl acetate/hexanes as eluent) to afford the product as an oil. The conversion to the corresponding O-trimethylsilyl ethers cyanohydrins was analyzed by gas chromatography coupled with a mass spectrometer. All of the compounds were characterized by comparison with previously reported spectral data.

3. Results and discussion

The $[\text{Eu}_2(\text{MELL})(\text{H}_2\text{O})_6]$ structure is basically a three-dimensional framework (Fig. 1) with a one-dimensional channel system running parallel to the *b*-axis [19].

Fig. 2 shows the Rietveld refinement for (**1**) treated at 100 °C for 1 h, the variable-temperature powder patterns (125 and 150 °C) and the thermogravimetric curves (TGA/DTG) acquired for the as-prepared LnMOF material.

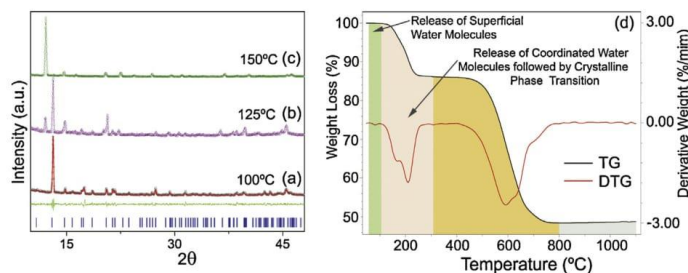


Fig. 2. (a) Final Rietveld plot of $[\text{Eu}_2(\text{MELL})(\text{H}_2\text{O})_6]$ (**1**) acquired after thermal treatment (100 °C for 1 h). Observed data points are indicated by black circles and the best-fit profile, difference pattern and Bragg reflections are represented as red and green solid lines and blue vertical bars, respectively. (b) and (c) Powder patterns acquired after thermal treatments at 125 and 150 °C for 1 h; (d) Thermogravimetric curves (TGA/DTG) of $[\text{Eu}_2(\text{MELL})(\text{H}_2\text{O})_6]$.

Table 1
Conversions of PhCHO to **2** catalyzed by [Eu₂(MELL)(H₂O)₆].

Mass (mg)	Time (min) [#]	Conversion to 2 (%) [#]
5 [*]	180	44
5 ^{**}	180	72
–	600 ^{***}	8 ^{***}
10 ^{**}	180	90
30 ^{**}	180	100

[#] Conditions: PhCHO: TMSCN (1:2) in toluene (5.0 mL) at room temperature). The conversion of PhCHO to **2** was determined by GC analysis relative to dodecane as an internal standard.

^{*} As-prepared (**1**).

^{**} (**1**) thermally activated.

^{***} Reaction performed without catalyst.

The Rietveld refinement for [Eu₂(MELL)(H₂O)₆] after the first thermal treatment (Fig. 2(a)) does not show noticeable modifications in the powder pattern, which indicated that the prepared compound retained its structural integrity under this condition. The TGA/DTG results are in good agreement with the X-ray diffraction data, because a weight loss event (0.12%) was observed up to ca. 80 °C corresponding to the complete release of uncoordinated water molecules present on the crystal surface. Unlike the previously reported LnMOFs, the [Eu₂(MELL)(H₂O)₆] material exhibits the presence of another crystalline phase and a phase transition collapse when maintained at 120 and 150 °C for 1 h (Fig. 2(b) and (c), respectively). However, the TGA curve does not indicate the degradation of organic residues at these temperatures. This phase transition may be attributed to the release of coordinated water molecules, because the supramolecular structure of the [Eu₂(MELL)(H₂O)₆] is stabilized by hydrogen bonding interactions among the aqua ligands and the oxygen atoms from neighboring carboxylate groups. It is important to note that these results are supported by TGA/DTG. One of our main goals is to tailor the catalytic activity of [Eu₂(MELL)(H₂O)₆] via surface activation, because the superficial water removal allows for the interaction between the aldehydes and the Lewis acid sites [28]. Therefore, the material was submitted to milder thermal treatment (100 °C for 1 h) to avoid the structural phase transition while exposing the Lewis acid sites.

The catalytic activities were assessed by optimized reactions between benzaldehyde and TMSCN in toluene (5.0 mL) at room temperature. The reaction times were monitored by TLC, and the conversions of benzaldehyde to O-TMS-phenylcyanohydrin-**2** were determined by gas chromatography (GC). Table 1 shows the experimental parameters, such as catalyst masses, reaction time and substrate conversions (%), for the catalytic assays.

As observed in Table 1, the reaction without the catalyst proceeded for a longer time period (10 h) and yielded only 8% of the product. However, the reactions performed in the presence of the MOF materials exhibited rapid conversion (3 h) accompanied by good product yields. Based on the same catalyst mass and reaction time, the thermally activated [Eu₂(MELL)(H₂O)₆] exhibited superior catalytic activity compared to [Eu₂(MELL)(H₂O)₆] (72 and 44% of substrate conversion, respectively). The effect of the amount of catalyst was investigated, and the results demonstrate that an increase in the mass of the catalyst results in an increase in the reaction yields. To investigate the effects of different solvents, substituent groups and steric hindrances of several aldehydes, we have chosen to use 10.00 mg of catalyst. In order to investigate the role of different solvents in the reaction, we have applied on the addition of TMSCN to benzaldehyde different solvents and the results are summarized in Table 2.

It is important to note that the catalyzed reactions performed in polar aprotic solvents exhibit high O-TMS-phenylcyanohydrin (**2**, R=H) yields in less than 180 min of those realized in toluene.

Table 2
Addition of TMSCN to benzaldehyde catalyzed by activated (**1**) in various solvents.

Entry	Solvent	Time (min)	Conversion to 2 (%) [#]
1	Hexane	180	34
2	Methylene chloride	90	98
3	Tetrahydrofuran	100	95
4	Acetonitrile	60	100 (45 [*])
5	Ethyl alcohol	180	14
6	Water	180	0

[#] The conversion of PhCHO to **2** was determined by GC analysis relative to dodecane as an internal standard.

^{*} Using Eu(NO₃)₃·6H₂O as the catalyst.

In acetonitrile, an increase in the reaction rate was observed with complete substrate conversion in 60 min at room temperature. The yield and reaction time were higher than those obtained using [Nd(btc)(H₂O)] [29] as the catalyst and Eu(NO₃)₃·6H₂O. Polar protic solvents, such as water and ethyl alcohol, interfere with the reaction, because they inhibit the catalyst action by formation of hydrogen bonds with the substrate [30]. The results showed that the optimal condition for the cyanation reaction includes 10 mg of [Eu₂(MELL)(H₂O)₆] in acetonitrile. Therefore, this condition was extended to reactions of other aldehydes. The results are summarized in Table 3.

As observed in Table 3, a wide variety of aldehydes can be converted to the corresponding O-trimethylsilyl cyanohydrin with good yields at room temperature. The LnMOF catalyst has exhibited a similar efficiency for the conversion of aldehydes containing activating and deactivating groups (Table 3, compounds 4–7). For compound **4**, the yield and reaction time were higher than those obtained using [Tb(TCA)] 4 h and 47% conversion [31]. Similar behavior was observed for the conversion of aliphatic aldehydes (Table 3, compounds 12–14). In addition, no polymerization or decomposition reactions of furfuraldehyde were detected (compound **10**). In similar compounds, the yield of ortho-substituted compounds is lower than the para-substituted compounds. 4-Hydroxy benzaldehyde is converted to the corresponding product in just 3 h (compound **7**) while 2-hydroxy benzaldehyde is converted to the corresponding product in only 6 h with 83% yield.

We investigated the potential for recycling and reuse of [Eu₂(MELL)(H₂O)₆] in the addition reaction of TMSCN to 2-furfuraldehyde. The catalyst was used without pretreatment (only filtration was performed), and we found that the activated [Eu₂(MELL)(H₂O)₆] could be recycled and reused at least five consecutive times without loss of activity, reaction yields or product purity. 98%, 89%, 88%, 86% and 85% of the O-trimethylsilyl cyanohydrin was isolated after the first, second, third, fourth and fifth cycles, respectively.

Table 3
Addition of TMSCN to several aldehydes catalyzed by activated (**1**).

Compound	R	Time (h)	Substrate conversion (%) [#]
3	2-Naphthyl	5	83
4	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	3	93
5	4-Br-C ₆ H ₄	3	92
6	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	6	75
7	4-OH-C ₆ H ₄	3	95
8	2-OH-C ₆ H ₄	6	83
9	2-Pyridyl	3	62
10	2-Furfuryl	1	100
11	5-NO ₂ -2-furfuryl	3	85
12	Penthyl	3	65
13	Ethyl	3	99
14	Piperonyl	3	69

[#] Conditions: Aldehyde: TMSCN (1:2), 10 mg of activated (**1**) in acetonitrile at room temperature. The conversions of aldehydes to OTMS-cyanohydrins were determined by GC analysis relative to dodecane as an internal standard.

4. Conclusion

The LnMOF, $[\text{Eu}_2(\text{MELL})(\text{H}_2\text{O})_6]$, was produced via microwave-assisted hydrothermal synthesis, and its performance as a heterogeneous catalyst for the cyanosilylation of aldehydes has been demonstrated. The efficacy of the catalyst increased due to surface defects induced by simple thermal treatment (100°C for 1 h). This thermally treated catalyst has shown superior catalytic activity compared to the as-prepared material for the addition reactions of TMSN to benzaldehyde (72 and 44% of substrate conversion). $[\text{Eu}_2(\text{MELL})(\text{H}_2\text{O})_6]$ was tested for the addition of TMSCN to various aldehydes and found to exhibit relatively high catalytic activity independent of the nature of the substituent (alkyl, aryl, activating or deactivating) or structural isomerism. The catalyst was recycled several times without loss of activity, reaction yields or product purity. The reported methodology provides the first example of the application of $[\text{Eu}_2(\text{MELL})(\text{H}_2\text{O})_6]$ as a Lewis acid heterogeneous catalyst for the cyanosilylation of carbonyl compounds.

Acknowledgments

The authors gratefully acknowledge CNPq and CAPES for their financial support and LNLS (proposal D10A-XRD2–10164) for providing the facilities.

References

- [1] (a) J.R. Long, O.M. Yaghi, *Chem. Soc. Rev.* 38 (5) (2009) 1213–1214; (b) O.M. Yaghi, M. O'Keeffe, N.W. Ockwig, H.K. Chae, M. Eddaoudi, J. Kim, *Nature* 423 (6941) (2003) 705–714; (c) J.L.C. Rowsell, O.M. Yaghi, *Microporous Mesoporous Mater.* 73 (1–2) (2004) 3–14.
- [2] (a) A. Corma, H. García, F.X. Llabres, *Chem. Rev.* (2010); (b) S. Opelt, S. Türk, E. Dietzsch, A. Henschel, S. Kaskel, E. Klemm, *Catal. Commun.* 9 (6) (2008) 1286–1290.
- [3] (a) M.D. Allendorf, C.A. Bauer, R.K. Bhakta, R.J.T. Houk, *Chem. Soc. Rev.* 38 (5) (2009) 1330–1352; (b) J. Rocha, F.A.A. Paz, F.N. Shi, R.A.S. Ferreira, T. Trindade, L.D. Carlos, *Eur. J. Inorg. Chem.* (33) (2009) 4931–4945; (c) M.-S. Wang, S.-P. Guo, Y. Li, L.-Z. Cai, J.-P. Zou, G. Xu, W.-W. Zhou, F.-K. Zheng, G.-C. Guo, *J. Am. Chem. Soc.* 131 (38) (2009) 13572–13573; (d) M.O. Rodrigues, N.B. da Costa, C.A. de Simone, A.A.S. Araújo, A.M. Brito-Silva, F.A.A. Paz, M.E. de Mesquita, S.A. Junior, R.O. Freire, *J. Phys. Chem. B* 112 (14) (2008) 4204–4212.
- [4] (a) S. Achmann, G. Hagen, J. Kita, I.M. Malkowsky, C. Kiener, R. Moos, *Sensors* 9 (3) (2009) 1574–1589; (b) V. Harbuzaru Bogdan, A. Corma, F. Rey, L. Jordá Jose, D. Ananias, Carlos, D. Luis, J. Rocha, *Angew. Chem. Int. Ed.* 48 (35) (2009) 6476–6479; (c) Z. Xie, L. Ma, K.E. deKrafft, A. Jin, W. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* 132 (3) (2009) 922–923.
- [5] (a) A. Demessence, A. Mesbah, M. Francois, G. Rogez, P. Rabu, *Eur. J. Inorg. Chem.* (25) (2009) 3713–3720; (b) Y.-J. Zhang, T. Liu, S. Kanegawa, O. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* 132 (3) (2009) 912–913.
- [6] (a) J. Lee, O.K. Farha, J. Roberts, K.A. Scheidt, S.T. Nguyen, J.T. Hupp, *Chem. Soc. Rev.* 38 (5) (2009) 1450–1459; (b) L.Q. Ma, C. Abney, W.B. Lin, *Chem. Soc. Rev.* 38 (5) (2009) 1248–1256; (c) K. Ohara, M. Kawano, Y. Inokuma, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* 132 (1) (2009) 30–31.
- [7] P. Horcayada, T. Chalati, C. Serre, B. Gillet, C. Sebrie, T. Baati, J.F. Eubank, D. Heurtaux, P. Clayette, C. Kreuz, J.S. Chang, Y.K. Hwang, V. Marsaud, P.N. Bories, L. Cynober, S. Gil, G. Ferey, P. Couvreur, R. Gref, *Nat. Mater.* 9 (2) (2010) 172–178.
- [8] S. Bordiga, C. Lamberti, G. Ricchiardi, L. Regli, F. Bonino, A. Damin, K.P. Lillerud, M. Bjorgen, A. Zecchina, *Chem. Commun.* (20) (2004) 2300–2301.
- [9] Y. Liu, W. Xuan, Y. Cui, *Adv. Mater.* 22 (37) (2010) 4112–4135.
- [10] R.J. Kuppler, D.J. Timmons, Q.-R. Fang, J.-R. Li, T.A. Makal, M.D. Young, D. Yuan, D. Zhao, W. Zhuang, H.-C. Zhou, *Coord. Chem. Rev.* 253 (23–24) (2009) 3042–3066.
- [11] (a) B. Kesanli, W. Lin, *Coord. Chem. Rev.* 246 (1–2) (2003) 305–326; (b) S. Qiu, G. Zhu, *Coord. Chem. Rev.* 253 (23–24) (2009) 2891–2911.
- [12] H.C. Aspinall, J.F. Bickley, N. Greeves, R.V. Kelly, P.M. Smith, *Organometallics* 24 (14) (2005) 3458–3467.
- [13] (a) S. Kobayashi, M. Sugiura, H. Kitagawa, W.W.L. Lam, *Chem. Rev.* 102 (6) (2002) 2227–2302; (b) C.-J. Li, L. Chen, *Chem. Soc. Rev.* 35 (1) (2006) 68–82.
- [14] K. Deleersnyder, H. Mehdi, I.T. Horváth, K. Binnemans, T.N. Parac-Vogt, *Tetrahedron* 63 (37) (2007) 9063–9070.
- [15] (a) W.M. Faustino, O.L. Malta, E.E.S. Teotonio, H.F. Brito, A.M. Simas, G.F. de Sá, *J. Phys. Chem. A* 110 (7) (2006) 2510–2516; (b) J.A. Vale, W.M. Faustino, P.H. Menezes, G.F. de Sá, *J. Braz. Chem. Soc.* 17 (5) (2006) 829–831; (c) J.A. Vale, W.M. Faustino, P.H. Menezes, G.F. de Sá, *Chem. Commun.* (31) (2006) 3340–3342.
- [16] J.C. Tarr, J.S. Johnson, *Org. Lett.* 11 (17) (2009) 3870–3873.
- [17] J. Inanaga, H. Furuno, T. Hayano, *Chem. Rev.* 102 (6) (2002) 2211–2225.
- [18] (a) D.T. Mowry, *Chem. Rev.* 42 (1948) 189; (b) M. North, Introduction of the Cyanide group by Addition to $\text{C}=\text{O}$, in: S.-I. Murahashi (Ed.), *Science of Synthesis Volume 19, Compounds with Four and Three Carbon-Heteroatom Bonds*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2004, pp. 235–284.
- [19] (a) D.H. Ryu, E.J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* 126 (26) (2004) 8106–8107; (b) H. Yang, L. Zhang, P. Wang, Q. Yang, C. Li, *Green Chem.* 11 (2) (2009).
- [20] (a) M. North, D.L. Usanov, C. Young, *Chem. Rev.* 108 (2008) 5146; (b) N.H. Khan, R.I. Kureshy, S.H.R. Abdi, et al., *Coord. Chem. Rev.* 252 (2007) 593.
- [21] T. Ladrak, S. Smulders, O. Roubeau, S.J. Teat, P. Gamez, J. Reedijk, *Eur. J. Inorg. Chem.* (24) (2010) 3804–3812.
- [22] H.C. Aspinall, *Chem. Rev.* 102 (2002) 1807, and references cited therein.
- [23] (a) M.O. Rodrigues, F.A. Paz, R.O. Freire, G.F. de Sá, A. Galembeck, M.C. Montenegro, A.N. Araújo, S. Alves, *J. Phys. Chem. B* 113 (36) (2009) 12181–12188; (b) S.C. Xiang, Z.J. Zhang, C.G. Zhao, K.L. Hong, X.B. Zhao, D.R. Ding, M.H. Xie, C.D. Wu, M.C. Das, R. Gill, K.M. Thomas, B.L. Chen, *Nat. Commun.* (2011) 2; (c) Y. Takashima, V.M. Martinez, S. Furukawa, M. Kondo, S. Shimomura, H. Uehara, M. Nakahama, K. Sugimoto, S. Kitagawa, *Nat. Commun.* (2011) 2.
- [24] H.M. Rietveld, *J. Appl. Crystallogr.* 2 (1969) 65–71.
- [25] (a) Larson, A.C., Von Dreele, R.B. *General Structure Analysis System (GSAS)*; Los Alamos national Laboratory: Los Alamos, 9/26/2004, 2004; p. 224; (b) B.H. Toby, *J. Appl. Crystallogr.* 34 (2001) 210–213.
- [26] M. Järvinen, *J. Appl. Crystallogr.* 26 (4) (1993) 525–531.
- [27] R.A. Young, P. Desai, In *Crystallite Size and Microstrain Indicators in Rietveld refinement*, Archiwum Nauki o Materialach 1989 (1989) 71–90.
- [28] K. Schlichte, T. Kratzke, S. Kaskel, *Microporous Mesoporous Mater.* 73 (1–2) (2004) 81–88.
- [29] M. Gustafsson, A. Bartoszewicz, B. Martín-Matute, J. Sun, J. Grins, T. Zhao, Z. Li, G. Zhu, X. Zou, *Chem. Mater.* 22 (2010) 3316.
- [30] S.A. Sapchenko, D.G. Samsonenko, V.P. Fedin, I. Boldog, K.V. Domasevich, *Russ. J. Coordination Chem.* 37 (2) (2011) 100–106.
- [31] P. Wu, J. Wang, Y. Li, C. He, Z. Xie, C. Duan, *Adv. Funct. Mater.* 21 (2011) 2788.